Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

REGULATORISCHE UND FUNKTIONELLE ASPEKTE DER VASODILATATION IM HYPERTONEN GEFÄSSYSTEM

Vergleichende Untersuchungen in der Mikrozirkulation des Mesenteriums und des Skelettmuskels von spontan hypertonen und normotonen Wistar-Kyoto-Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfgang Dirlewanger

aus Tettnang am Bodensee

Würzburg, den 25. Juli 1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

REGULATORISCHE UND FUNKTIONELLE ASPEKTE DER VASODILATATION IM HYPERTONEN GEFÄSSYSTEM

Vergleichende Untersuchungen in der Mikrozirkulation
des Mesenteriums und des Skelettmuskels
von spontan hypertonen und normotonen Wistar-Kyoto-Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Dirlewanger
aus Tettnang am Bodensee

Würzburg, den 25. Juli 1980

Referent: Professor Dr.med. H. Henrich

Korreferent: Professor Dr.med. E. Bauereisen

Dekan: Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		1
METHODIK		5
I.	ALLGEMEINE METHODIK	5
	Versuchstiere	5
	Narkose	5
	Meßtechnik	5
II.	PRÄPARATIONSTECHNIKEN	9
III.	VERSUCHSPROTOKOLL	13
	Reaktive postokklusive Hyperämie	13
	Maximale pharmakologische Dilatierbarkeit	14
	Postkonstriktorische Hyperämie	14
IV.	STATISTIK	15
ERGEBNISSE		16
I.	PHYSIOLOGIE DER VASODILATATION	16
	Maximale vaskuläre Dilatierbarkeit - reaktive Hyperämie - pharmakologische Weitstellung - postkonstriktorische Hyperämie	16
II.	PATHOPHYSIOLOGIE DER VASODILATATION	24
	Vaskuläre Dilatierbarkeit bei WKY und SHR - in der reaktiven Hyperämie - in der pharmakologisch induzierten Hyperämie	24
	Strömungsparameter bei WKY und SHR vor und nach der Gefäß-Nerven-Reizung - postkonstriktorische Hyperämie	34
DISKUSSION		43
ZUSAMMENFASSUNG		54
LITERATURVERZEICHNIS		I-VI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0127

E I N L E I T U N G

Als primäre Veränderung in der Entstehung des Bluthochdrucks beschreiben G u y t o n et al. (1974) eine Zunahme des Blutvolumens, bedingt durch einen Abfall in der Ausscheidungsfunktion der Nieren verschiedenster Genese (1969). Zur Interpretation dieses "Volumenhochdrucks" ist eine Erhöhung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes als Ursache der Hochdruckentstehung nicht notwendig, da ein Abweichen des Systemblutdruckes und damit auch jeder anfängliche Druckanstieg von intakten Nieren über eine Änderung in der Salz-Wasser-Ausscheidung korrigiert würde.

C o l e m a n et al. (1971) sehen in einem erhöhten Auswurfvolumen der linken Herzkammer die Hauptursache für die Hochdruckentwicklung. Sie teilen die Pathogenese des Hochdruckes in mehrere ursächlich verknüpfte Stadien ein: eine Auswurferhöhung kann bedingt sein durch eine renal verursachte Volumenretention (1969), eine erhöhte Herzkontraktilität und/oder -frequenz, ein erhöhtes venöses Volumenangebot für die Vorhöfe verschiedener Genese. Die Autoregulation des "Ganz-Körper-Kreislaufs" führt zu einer Gegenregulation mit dem Ziel einer Rückführung des Herz-Minutenvolumens zur Norm: durch periphere Widerstandserhöhung soll ein kontrollierter Fluß, ohne Rücksicht auf eine resultierende Druckerhöhung, erreicht werden, mithin eine Überperfusion des Gewebes verhindert werden. Die Erhöhung des Widerstandes könnte nach diesen Autoren durch eine regulatorische Verminderung des Flusses der Kollateralgefäße, durch Durchmesser- und durch Gefäßzahländerungen zustandekommen.

Auf den Einfluß neurogener Faktoren bei der Entwicklung oder Aufrechterhaltung des Hochdrucks weisen zahlreiche Forscher hin (z.B. Sivertsson, 1970; Folkow et al., 1973; Lundgren, 1974; Hallbäck et al., 1974; Grobecker, 1977; Saavedra et al., 1979). Nach F o l k o w et al. (1970, 1973), später auch

Lundgren (1974), wird der Druckanstieg - durch Streß-bedingte neuro-hormonale Stimulationen der "hypothalamic defence area" hervorgerufen und über einen Anstieg des Herzminutenvolumens in genetisch prädisponierten Personen hochgeschaukelt - durch adaptive Verdickung der Gefäßwand und Einengung des Lumens aufrechterhalten.

Schömig et al. (1979) halten ihr "Vasopressoren-Konzept" entgegen: eine primäre Stimulation eines vasopressorischen Systems führt zu einem erhöhten Gefäßtonus, zum Blutdruckanstieg (1978) und sekundär zu einer gegenregulatorischen Konstriktion der Nierengefäße, um dadurch die Homeostase, auf Kosten der Blutdruckregulation, aufrechtzuerhalten. Der spontane Hochdruck könnte von einem erhöhten sympathischen Gefäßtonus der Nieren herrühren (Coleman et al., 1975). Liard (1977) berichtet, daß eine bilaterale Denervation der Nieren die Entwicklung des Hochdrucks in SHR um 2 - 3 Wochen hinauszögert.

Henrich und Eder (1979) finden eine sympathisch-adrenerge Aktivitätserhöhung und Schömig et al. (1978) einen erhöhten Plasmakatecholaminspiegel bei spontan hypertonen Ratten.

Der wiederholt bestätigte erhöhte totale periphere Widerstand (Folkow et al., 1970 und Lundgren, 1974) im maximal dilatierten Gefäßbett der SHR kann durch Lumeneinengung bzw. "Media-Hypertrophie" als seriengeschalteter Widerstand verstanden werden, er kann aber auch durch eine reduzierte Anzahl von kleinen Widerstandsgefäßen als parallelgeschalteter Widerstand zusätzlich verursacht sein. Diese "Rarefikation" wird am Skelettmuskel (Henrich et al., 1977, 1979; Hutchins et al., 1974) und am Mesenterium (Henrich et al., 1978/79) spontan hypertoner Ratten beschrieben. Die Anzahl der kleinsten Gefäße soll bei 6 Wochen alten WKY und SHR gleich hoch sein, die Gefäßdichte mit zunehmendem Alter abnehmen; diese Abnahme sei aber bei SHR beschleunigt (Henrich und Heine, 1979). Nach anderen Daten (Hutchins, 1979) tritt schon bei 6 Wochen alten prä-

hypertensiven Ratten eine erste strukturelle, arterioläre Gefäßzahlverminderung auf; diese wird mit zunehmendem Alter und Blutdruckanstieg durch eine funktionelle Reduzierung der Arteriolenzahl verstärkt.

Andere Untersucher (Prewitt und Dowel, 1979) führen den erhöhten Gefäßwiderstand im maximal erweiterten Gefäßgebiet bei den SHR auf ein erhöhtes Wand-Lumen-Verhältnis in den arteriellen Gefäßen und auf eine reduzierte Zahl an Arteriolen gemeinsam zurück. Diese Auffassung wurde gestützt durch die von Furujama (1964) beschriebene Beschränkung der Gefäßwandhypertrophie auf große Arteriolen und Arterien, also auf Gefäße mit einem weiteren Lumen als 100 µm.

Strukturelle Veränderungen der Gefäßwand, vornehmlich größerer arterieller Gefäße, werden auf den erhöhten Blutdruck zurückgeführt: so nimmt mit dem Alter das Bindegewebe in der Aorta hypertoner Ratten überproportional zu (Fischer, 1976).

Histoautoradiographische und histochemische Beobachtungen an der Aortenwand von spontan hypertonen Ratten zeigen eine vermehrte Synthese von Dermatansulfat durch die Myozyten der Media (Heine und Henrich, 1980). Neben anderen Wirkungen forciert dieses sulfatierte Proteoglykan die Synthese und Reifung von Kollagen, wohingegen die des Elastin unterdrückt wird. Der erhöhte Blutdruck selbst soll die arterielle Kollagensynthese und die sie begleitende Fibrose stimulieren (Iwatsuki et al., 1977). Wegen der fehlenden intravasalen Druckerhöhung soll in den Venen keine "Wandverhärtung" auftreten. Simon (1976) beschreibt jedoch eine verminderte venöse Dehnbarkeit; ein Befund, dem in letzter Zeit widersprochen wird.

Sind möglicherweise die kleinen Widerstandsgefäße der prähypertensiven Tiere in ihrer Dehnbarkeit eingeschränkt, selbst wenn in diesen Arteriolen die Wandspannung noch nicht dauernd erhöht ist? Welche Bedeutung hätte eine derartig frühe, adaptive Reaktion der Gefäßwand auf vorübergehende bzw. dauernd erhöhte Wandspannung bei funktioneller Belastung? Führt diese verminderte Dehnbarkeit zu einer eingeschränkten Durchströmungsreserve, vielleicht zu einem vorzeitigen Erreichen der maximalen Durchströmungskapazität unter funktionellem Mehrbedarf?

Bei der Behandlung dieser Fragen ist auch die kontroverse Auffassung eines erhöhten Widerstandes durch Hypertrophie der muskulären Wandbestandteile (Folkow, 1970/73; Mulvany und Halpern, 1977) oder durch eine erhöhte Gefäßreaktivität (Henrich und Eder, 1979; Schömig et al., 1978/79) bzw. durch einen erhöhten Gefäßtonus zu berücksichtigen.

In den vorliegenden Untersuchungen sollte durch selektive Ausschaltung der verschiedenen Komponenten des konstriktorischen Tonus der Gefäße deren anteilige Wertigkeit erfaßt bzw. durch experimentelle Auslösung funktionell bestätigt werden.

METHODIK

I. ALLGEMEINE METHODIK

Versuchstiere: Die Versuche wurden an 60 spontan hypertonen Ratten (SHR) und anerkannt normotonen Kontrolltieren, den Wistar-Ratten des Kyoto-Stammes (Okamoto und Aoki, 1963) (WKY) durchgeführt. Diese Versuchstiere beiderlei Geschlechts waren unterteilt in 3 Altersgruppen von 9 ± 1 Wochen, 16 ± 2 Wochen und 24 ± 2 Wochen. Das durchschnittliche Gewicht der jungen WKY betrug 158 ± 22 g, der mittlere Systemblutdruck 110 ± 12 mmHg; bei den Wistar-Ratten mittleren Alters lagen die Durchschnittswerte bei 169 ± 14 g und 105 ± 11 mmHg; die alten WKY waren 267 ± 51 g schwer mit einem mittleren Systemblutdruck von 131 ± 17 mmHg.

Die jungen SHR wogen 119 ± 19 g bei einem mittleren Systemblutdruck von 132 ± 13 mmHg; bei den SHR mit labilem Hochdruck lagen die Werte bei 191 ± 6 g und 185 ± 11 mmHg; dagegen zeigten die alten SHR mit etabliertem Hochdruck Gewichtswerte von 200 ± 34 g und einen Systemblutdruck von 210 ± 17 mmHg.

Der Blutdruck wurde direkt in der rechten Arteria carotis com. nach Kanülierung gemessen.

Narkose: Als Narkosemittel wurde Chloralose-Urethan in einer Konzentration von 0,1 bzw. 0,5 g/kg KG verwendet. Die Tiere wurden 45 Minuten vor Operationsbeginn i.m. injiziert, wobei nach ca. 3 Stunden eine Auffrischungsdosis (30 % der Erstmenge) notwendig war. Die Versuchsdauer wurde auf 5-6 Stunden begrenzt, wobei der Blutdruck weitgehend unverändert blieb.

Meßtechnik: Zur kontinuierlichen Messung und on-line-Registrierung von Gefäßdurchmessern wurde das Angiometer nach Assmann und Henrich (1977) verwendet. Abbildung 1 zeigt die Anordnung der gesamten Meßeinrichtung im Blockschema.

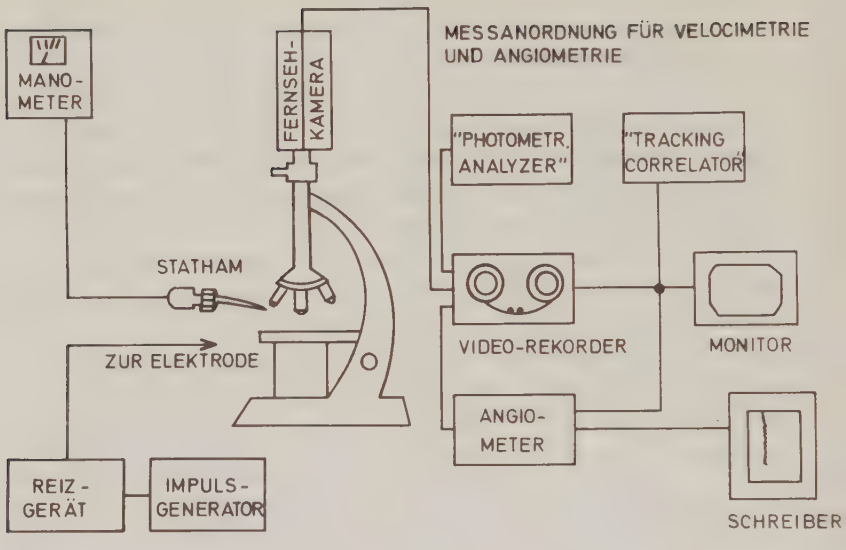


Abb. 1: Experimentelle Anordnung zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers, der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (EStG) und des Systemblutdruckes. Links unten Reizgenerator zur efferenten Nervenstimulation.

Das von der Fernsehkamera (Quelle Universum CTV 2170 SW) gelieferte Bild wird auf einem Video-Rekorder (Hitachi SV 610 D) aufgenommen. Dasselbe Kamerabild kann zudem während der Versuchsdurchführung auf einem in Serie geschalteten Monitor verfolgt werden. Zur Auswertung der Experimente wird das vom Videoband gespeicherte Bild direkt vom Angiometer analysiert.

Die Arbeitsweise dieses Video-Angiometer-Systems läßt sich wie folgt beschreiben:

Die Helligkeitsunterschiede auf dem intravital-mikroskopischen Bild werden von der Videokamera bzw. vom Bandgerät in Form unterschiedlicher Spannungspegel als Videosignale

ausgegeben. Dunkel-Hell-Unterschiede äußern sich im Kameraausgangssignal als Spannungsdifferenzen. Die Angiometerschwelle läßt sich so verschieben, daß der durch Helligkeitsänderung bedingte Spannungssprung zu Beginn und am Ende des Gefäßdurchmessers, d.h. der jeweils durch die dichtere Gefäßwand bedingte Helligkeitssprung, erkennbar wird. Der Spannungssprung am linken Rand des zu messenden Objektes, beispielsweise die linke Gefäßwandinnenfläche, löst die Zeitmessung aus, derjenige am rechten Rande stoppt dieselbe wieder; die gemessene Zeile wird auf einem angeschlossenen Schreiber registriert.
Innen- oder Außendurchmesser lassen sich so fortlaufend bestimmen. Die gemessene Strecke ist auf dem Monitor als eingeblendeter weißer Balken sichtbar und wird als Ausschlag entsprechender Länge auf den Thermoschreiber aufgezeichnet. Die Position einer Meßzeile ist nach Wunsch einstellbar. Das zu messende Gefäß muß immer vertikal verlaufen, was durch einfache Drehung der Videokamera oder durch ein optisches Rotationssystem ermöglicht wird.

Zur Versuchsdurchführung mußte noch der videooptische Vergrößerungsfaktor von x 860 bei Verwendung eines Objektivs mit großem Arbeitsabstand (LD 25/0,22/Leitz, Wetzlar) berücksichtigt werden (Vergrößerung x 25).

Zur Messung der intravasalen Stromstärke wurde die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (EStG) photometrisch bestimmt und unter Berücksichtigung des aktuellen Gefäßdurchmessers berechnet. Bei den vorliegenden Untersuchungen fand das direkte Velocimeter-System nach Henrich und Holcomb, basierend auf dem Prinzip der Zweischlitzmethode (Wayland and Johnson, 1967), Anwendung. Beleuchtet wurde das Präparat mit einer Gleichstromlampe (6 V, 15 W). Die übliche wechselstromgetriebene Beleuchtung konnte bei der Velocimetrie nicht angewendet werden, weil der Signalkorrelator sonst durch die 50 Hz-Frequenz in seiner Funktion dominiert worden wäre.

Das Intravitalmikroskop als Teil des direkten Velocimetersystems hatte folgende optisch-technische Eigenschaften:

Ein bis zu 360 Grad vertikal frei rotierbares K-Spiegelsystem diente der Drehung des Mikroskopbildes. Im Mikroskoptubus war ein zweites Okular eingebaut, welches als Sammellinse fungierte, und in dessen Brennpunkt ein Strahlenteiler in Form eines partiell durchlässigen Spiegels angebracht war.

Ein zweiter Spiegel lenkte den im ersten Spiegel abgebogenen Lichtstrahl (20 % des Erststrahles) in Richtung der Videokamera ab, so daß er dem ursprünglichen Verlauf in paralleler Richtung folgte. Bevor die Lichtstrahlen in die an einem Stativ fixierte Videokamera eintraten, war eine Parallelisierung durch dieses Teleskoplinsensysten erreicht.

Die Strahlenteilung ermöglichte somit den direkten Meßvorgang als auch die Aufzeichnung auf Videoband oder die Sichtkontrolle auf dem Monitor.

Die Arbeitsweise der photometrischen Einheit läßt sich wie folgt beschreiben:

Das Licht fällt durch 4 Schlitze auf 4 dahinter befindliche Photodioden. Durch vorbeiströmende Erythrozyten ausgelöste Helligkeitsänderungen bewirken auf je 2 Dioden elektrische Impulse, die eine geschwindigkeitsabhängige Zeitverzögerung aufweisen. Diese Verzögerung - die eigentliche Meßgröße - ist um so größer, je kleiner die EStG und je größer der Abstand der Photodioden voneinander ist.
Die 4 Dioden bilden 2 Diodenpaare, von denen das jeweils messende Paar die Impulse zum Signalkorrelator (Tracking Correlator, Firma IPM, San Diego, USA) weiterleitet. Dieser bewirkt zunächst eine Impulsverstärkung, wobei allerdings nicht Einzelimpulse korreliert werden, sondern Impulsmuster, die durch die zeitlich unterschiedliche Passage verschiedener Erythrozyten an den Photodioden ausgelöst werden. Der jeweilige Korrelationsgrad ergibt auf dem Oszillographen eine Verteilungskurve bzw. bei optimaler Einstellung eine spitzensymmetrische Glockenkurve.
Die jeweils zum Vergleich vorgegebene Taktfrequenz des Signalkorrelators wird on-line registriert (Thermoschreiber 4-Kanal, Hellige) und läßt sich auf einer Skala mit Zeigerausschlag ablesen; die Übereinstimmung von Takt und Impulsfrequenz wird als Hängenbleiben der Analoganzeige erkannt. Eine eingebaute Automatik reguliert innerhalb gewisser Grenzen die Taktfrequenz eigenständig nach, so daß das System spontan auftretenden oder induzierten Geschwindigkeitsänderungen folgen kann.

Die der Taktfrequenz direkt proportionale EStG läßt sich nach der Formel

$$v = f \times l / 400$$

berechnen.

v: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (EStG) in mm/s

f: registrierte Taktfrequenz (Skalenteile)

l: Diodenabstand unter Berücksichtigung des Vergrößerungsmaßstabes (5,5 µm)

Bei Gefäßinnendurchmessern von 10 µm oder mehr wird nach Baker and Wayland (1974) ein Korrekturfaktor von $(1,6)^{-1}$ multipliziert, um das paraboloide Geschwindigkeitsprofil der Blutsäule auszugleichen.

Die Stromstärke wurde aus der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und dem Gefäßinnendurchmesser nach folgender Gleichung

$$\dot{V} = v \times r^2 \tilde{\pi}$$

berechnet.

$\dot{V}$: Stromstärke in pl/s

v: EStG in mm/s

r^2 : Quadrat des Gefäßradius in mm^2

Beim Vermessen der Gefäßinnendurchmesser im M. gracilis wurden diese aus technischen Gründen mit einem Stechzirkel im Abstand von 10 sec. vom Bildschirm abgelesen und synchron zur aufgezeichneten Taktfrequenz registriert.

II. PRÄPARATIONSTECHNIKEN

Die Untersuchungen wurden an zwei zur Intravitalmikroskopie geeigneten Präparaten durchgeführt, die zwei funktionell unterschiedliche Gewebe oder Organe darstellen.

Als Skelettmuskel wurde das von Henrich und Hecke (1978) beschriebene isolierte Gracilismuskelpräparat, als transparentes Membrangewebe die in der Mikrozirkulationsforschung übliche Mesenterialplatte herangezogen.

Jedes Versuchstier wurde vor Beginn der speziellen Präparation wie folgt vorbereitet: nach einem medianen Hautschnitt mittels Thermokauter vom Hyoid bis in Höhe der oberen Thoraxapertur wurde die Trachea von ventral freigelegt. Anschließend wurden Nervenbündel des N. recurrens sorgfältig an seiner kurzen lateralen Anlagerungsstrecke an die Luftröhre von dieser abpräpariert. Auf diese Weise konnte die Luftröhre kanüliert werden, ohne daß eine Zer-

rung des N. recurrens und somit eine Irritation des N. vagus zu Veränderungen des mittleren Systemblutdruckes geführt hätte. Da das Narkosemittel Chloralose-Urethan zu einer leichten Steigerung der Schleimproduktion führt, wurden die Tiere tracheotomiert; über die Trachealkanüle konnte, wenn nötig, sezernierter Schleim abgesaugt oder kurzfristig eine Atempumpe angeschlossen werden. Im Anschluß wurde eine Kanüle in die Art. carotis communis dextra eingeführt, daraufhin als Schockprophylaxe 0,5 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung injiziert. Zuletzt wurde die Kanüle mittels eines Polyäthylenschlauches über einen Druckwandler (Statham R / 23 dB) mit dem Elektromanometer (Hellige) zur direkten Messung des Systemblutdruckes mit fortlaufender Registrierung (Thermoschreiber, Hellige) angeschlossen. Der mittlere Systemdruck in der Arteria carotis communis wurde jeweils vor Eröffnung der Bauchhöhle gemessen und im weiteren Versuchsverlauf immer wieder kontrolliert.

Zu intravitalen Untersuchungen der Mesenterialplatte wurde nach Paramedianeröffnung des Abdomens der Dünndarm links vorgelagert; dies war möglich nach Linksseitenlagerung des Versuchstieres. Anschließend wurde das distale Ileum mit seinem Mesenterium spannungslos auf einen lichtdurchlässigen Glasblock ausgebreitet. Das proximal der Mesoappendix liegende letzte Ileumsegment wurde deshalb herangezogen, weil es erfahrungsgemäß sehr konstant vaskularisiert ist. Das Präparat wurde mit vorgewärmter Makrodex-Tyrode derart überströmt, daß es durch einen dünnen Flüssigkeitsfilm vor einer Austrocknung bewahrt war. Als Kriterium für eine spannungsfreie Lagerung wurde auf einen welligen Verlauf der elastischen Faserstrukturen geachtet (Henrich et al., 1978).

Bei den Untersuchungen der Gefäßinnendurchmesser und deren Veränderungen unter experimentellen Ruhebedingungen und in der reaktiven Hyperämie (RH) ist das Augenmerk auf eine einwandfreie, spannungs- und zuglose Lagerung der Mesenterialplatte zu legen (s.o.), um einer neurogenen oder histaminergen Weitstellung der Arteriolen vorzubeugen. Eine Überhitzung durch das optische System oder eine Unterkühlung des Präparates durch die überströmende Tyrode-Lösung, die beide zu einer Veränderung der Gefäßweiten führen würden, wurde durch geeignete Maßnahmen vermieden.

Als Skelettmuskelpräparat wurde der hämodynamisch isolierte 2-bäuchige Gracilismuskel herangezogen. Details der Präparationstechnik sind bei Henrich und Hecke (1978) beschrieben, weshalb hier nur eine kurze Schilderung der Präparationsschritte folgt:

Der M. gracilis der Ratte besteht aus einem vorderen und einem hinteren Muskelbauch. Diese Muskelbäuche nehmen ihren Ursprung an der hinteren Symphysenhälfte und setzen an der medialen Tibiahälfte an. Proximal grenzt der M. gracilis an den M. adductor magnus. Die Blutversorgung der beiden Bäuche erfolgt durch die A. und V. saphena magna, sowie durch Muskeläste aus den Vasa femoralia. Die beiden Muskelbäuche des M. gracilis werden von dem vorderen Anteil des N. obturatorius (aus dem Plexus lumbalis, L3, L4) mit somatischen und autonomen Nervenfasern versorgt. Der N. femoralis führt vegetative Fasern zur Versorgung der Blutgefäße im M. gracilis mit sich.

Zur Präparation wurde das Tier in Rückenlage auf einem vorgewärmten Präpariertisch befestigt. Mit dem Thermokauter wurde ein U-förmiger Schnitt von der Leistenbeuge bis nahe unter das rechte Knie gezogen, die Haut entfernt und das Präparat fortlaufend mit Tyrode-Lösung (37^{o}C) überspült. Um die Gefahr der Austrocknung noch weiter zu verringern, wurden die einstrahlenden Fascien bis zum Versuchsbeginn belassen. Im weiteren Versuchsverlauf übernahm eine über das Präparat ausgebreitete Klarsichtfolie diese Schutzfunktion.

Zuerst wurde der M. gracilis zusammen mit dem M. adductor magnus medial der sie versorgenden Muskeläste unterbunden und durchtrennt. Die eingezogenen Ligaturfäden dienten auch als Halterung für das Präparat und erleichterten das präparatorische Ablösen von den tieferliegenden Muskeln.

Ein zweiter Schnitt erfolgte distal des M. gracilis posterior parallel zum Verlauf seines Muskelbauches. Zuvor wurden die Vasa saphena magna unterbunden.

Durch einen dritten Schnitt wurde die Muskelgruppe lateral der Vasa saphena entlang ihrer Insertion an der Tibia durchtrennt. Die in die Tiefe führenden Muskeläste aus den Vasa femoralia wurden proximal ihrer Aufzweigung unterbunden, wo-

durch das Präparat anatomisch und hämodynamisch isoliert war.
Bis in die Leistenbeuge hinein wurde der Muskel soweit von Fascien und Bindegewebszügen befreit, daß er nur noch an den Vasa femoralia und den begleitenden Nervenfasern gestielt war.

Abb. 2 zeigt den präparierten Muskel ausgebreitet auf einem transparenten Plexiglasblock.

Der Nerv wurde soweit proximal als möglich von diesen Gefäßen abpräpariert und sehr schonend und zerrungsfrei nach zentral durch Phenolkristalle unterbrochen. Die aufgetragene Silikonpaste (Silicone-Bayer mittelviskös) sollte den Nerven feuchthalten, um einen konstanten Nerv-Elektroden-

widerstand aufrechtzuerhalten und um eine Shuntbildung durch das umgebende Gewebe zu verhindern. Anschließend wurde der N. femoralis in die abgebogenen Enden der Elektroden eingeklemmt und zentralwärts abgeschnitten.

III. VERSUCHSPROTOKOLL

Reaktive postokklusive Hyperämie

Zur Darstellung der Arteria mesenterica sup. wurde mittels eines 2 cm langen rechtsseitigen Paramedianschnitts mit dem Thermokauter die Bauchhöhle eröffnet und der Abgang der Art. mes. sup. von der Aorta abdominalis aufgesucht. Ungefähr 5 mm distal der Abgangsstelle wurde die Arterie auf einer Länge von 4 - 5 mm freipräpariert und mit einem silikonierten Faden mittlerer Stärke umschlungen. Die beiden Fadenenden wurden durch einen in der rechten Flanke angesetzten Spalt aus der Bauchhöhle herausgeführt.

Nach der Identifizierung des Gefäßtypes entsprechend der Verzweigungsordnung wurde alle 10 Sekunden der Durchmesser des Gefäßes über 6 Minuten hin gemessen. Der Mittelwert aus diesen Daten wurde als Kontrollwert vor der Okklusion genommen. Im Anschluß wurde durch gleichmäßigen Zug an den Fadenenden die Art. mes. sup. für 45 Sekunden abgeschnürt oder okkludiert. Dieses Vorgehen induzierte einen sofortigen Stillstand des Blutflusses in den Gefäßen, was auf dem Monitorbild sichtbar war. Sofort nach dem Loslassen der Fadenenden setzte der Blutfluß in verstärktem Maße ein. Als Zeichen der postokklusiven, reaktiven Hyperämie (RH) vergrößerte sich der Gefäßinnendurchmesser während der ersten 40 - 80 Sekunden. Um den Kontrollwert nach der Okklusion zu erhalten, wurde der Durchmesser im Anschluß an die Hyperämiedauer wie in der Kontrollphase vor der Okklusion berechnet. Der während der Hyperämie auf-

getretene maximale Gefäßinnendurchmesser wurde in Beziehung gesetzt zum Mittelwert aus den Kontrollwerten vor und nach der Okklusion und daraus das Ausmaß der maximalen Dilatierbarkeit eines bestimmten Gefäßes berechnet.

Zur Ermittlung dieser reaktiven oder postokklusiven Hyperämie, respektive der maximalen Dilatierbarkeit, wurden auf oben beschriebene Weise insgesamt 180 Gefäße verschiedener Größe und Verzweigungskategorie untersucht.

Maximale pharmakologische Dilatierbarkeit

Die verschiedenen vasodilatatorisch wirksamen Pharmaka wurden auf die exponierte Mesenterialmembran aufgebracht und die Änderungen der Gefäßweiten verglichen.

Unmittelbar nach Abstellen der Überströmung des Präparates mit Tyrode wurden mit einer automatischen Eppendorf-Pipette 25 µl einer hochkonzentrierten Verapamil-Lösung und mit einer zweiten Pipette 25 µl konzentriertes Phenoxybenzamin auf die zu untersuchende Präparatestelle getropft. Beide Dosen waren weit supramaximal effektiv, ihre dilatatorische Wirkung pharmakologisch maximal und irreversibel (Verapamil: 62,5 µg).

Es kam sofort zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers mit deutlichem Hervortreten der Gefäßwände und meistens zu einem Stillstand des Blutflusses. Der Gefäßdurchmesser vor und nach Applikation wurde jeweils mit dem Zirkel am Monitor gemessen, wobei nicht selten auch Messungen mittels Okularmikrometer zur Vergleichskontrolle vorgenommen wurden. Mit diesem Verfahren ließ sich an 155 Gefäßen eine Aussage über die maximale pharmakologische Dilatierbarkeit gewinnen.

Postkonstriktorische Hyperämie

Zur efferenten elektrischen Reizung der proximalen Wurzeln des N. femoralis und der ihn begleitenden vasoaktiven Fasern wurde mit Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer, mit einer

Reizfrequenz von 64 Hz und einer Spannung von 5 Volt gearbeitet. Die dem Nerv-Elektrodenwiderstand proportionale Spannung wurde über die Stromstärke am Reizgerät eingestellt und am Oszillographen fortlaufend kontrolliert. Durch die Reizung wurde die Muskulatur der Gefäßwand über einen Zeitraum von 1/2, 1, 2, 4 Minuten fortlaufend stimuliert und zwischen den Reizzeiten eine Kontroll- und Erholungsphase von mindestens 10 Minuten eingehalten.

IV. STATISTIK

Die Ergebnisse wurden mit Standardmethoden der Statistik bearbeitet.

In Bild und Text wurden die Mittelwerte mit $\bar{x}$ und die mittleren Abweichungen vom Mittelwert mit $s_{\bar{x}}$ angegeben.

Die Unterschiedssignifikanzen wurden nach der Studentverteilung (t-Test) für unverbundene Zufallsstichproben mit einem Wahrscheinlichkeitsniveau von mindestens $p < 0{,}05$ geprüft.

E R G E B N I S S E

I. PHYSIOLOGIE DER VASODILATATION

Maximale vaskuläre Dilatierbarkeit

Die maximale Dilatierbarkeit des Gefäßsystems wurde zum einen als postokklusive, reaktive Hyperämie (RH), zum anderen durch die Applikation von Pharmaka, die völlig den Gefäßtonus aufheben, untersucht.

Als Versuchstiere bei der RH wurden jeweils 16 SHR und WKY beiderlei Geschlechts verwendet. Diese Tiere wurden in zwei Altersgruppen, die 9 ± 1 Wochen jungen und die 25 ± 2 Wochen alten, eingeteilt. Das durchschnittliche Gewicht der jungen WKY betrug 167 ± 25 g, der mittlere Systemblutdruck 117 ± 16 mmHg; bei den alten Wistar-Ratten lagen die Durchschnittswerte bei 286 ± 46 g und 133 ± 13 mmHg. Die jungen SHR wogen 117 ± 11 g bei einem mittleren Blutdruck von 130 ± 13 mmHg (alte SHR: 227 ± 34 g; 216 ± 25 mmHg). Die jungen SHR befanden sich eben am Beginn der labilen Hypertoniephase, die älteren SHR litten an einem etablierten, spontanen Hochdruck.

Als Versuchsprotokoll für die RH wurde zuerst das Lumen des entsprechend der Verzweigungsordnung identifizierten Gefäßes mit dem Angiometer vermessen (1. Kontrollperiode), anschließend die Arteria mes. sup. für 45 Sekunden okkludiert. Unmittelbar mit der Freigabe der Durchströmung wurde die reaktive Änderung in der Gefäßweite on-line und kontinuierlich bis zu ihrer Normalisierung registriert.

Originalregistrierungen von Gefäßen der verschiedenen Verzweigungsordnungen mit ihren typischen postokklusiven Weitenänderungen sind in unten gezeigter Abbildung 3 dargestellt.

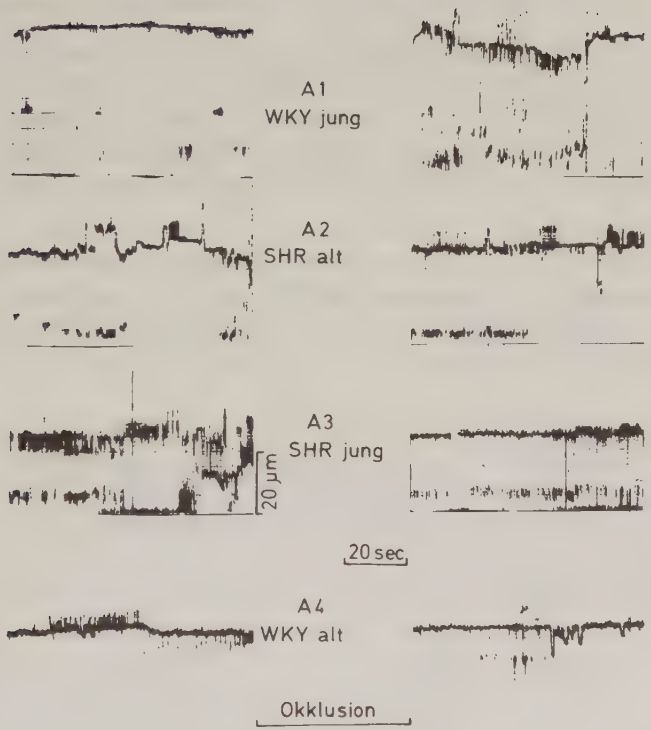


Abb. 3: Originalregistrierungen von Gefäßinnendurchmessern bei Einsatz des Video-Angiometers. Auf der rechten Seite sind die Registrierungen der letzten 60 Sekunden vor der Okklusion (1. Kontrollperiode) dargestellt. Auf der linken Seite sind die on-line registrierten reaktiven Weitenänderungen mit ihren Maxima ersichtlich.

Als Versuchstiere bei der maximalen pharmakologisch induzierten Dilatation wurden 16 Ratten beiderlei Geschlechts verwendet. Sie ließen sich gleichmäßig den 4 Gruppen aus jungen und alten WKY und SHR (9 ± 1 Wochen bzw. 22 ± 1 Wo-

chen) zuordnen. Die Gewichts- und Systemblutdruckwerte lagen im Bereich der oben beschriebenen Vergleichsserie.

Unmittelbar nach Applikation von Verapamil und Phenoxybenzamin kam es zu einer sofortigen und irreversiblen Gefäßweitstellung, die als maximale pharmakologische Dilatation bezeichnet und als prozentuale Weitenänderung, bezogen auf die gemittelten Kontrolldurchmesser, berechnet wurde.

Eine quantitative Analyse der maximalen vaskulären Dilatierbarkeit ist vergleichend als reaktive, postokklusive Dilatation der pharmakologisch induzierten in Abbildung 4 gegenübergestellt:

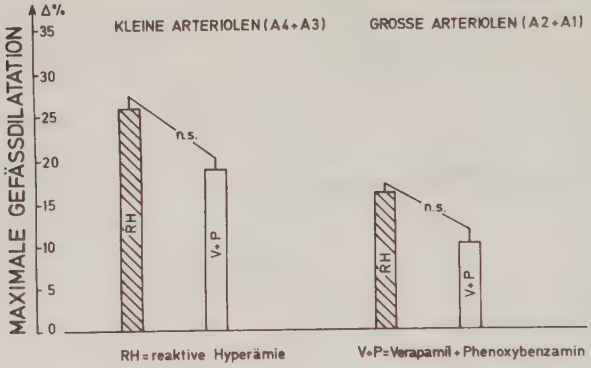


Abb. 4: Ausmaß der maximalen Dilatierbarkeit (Δ%), bezogen auf den Kontrolldurchmesser bei reaktiver (schraffierte Säule) bzw. pharmakologisch induzierter Dilatation.
Die mit den beiden verschiedenen Methoden erzielten Vasodilatationen sind weder bei den kleinen noch bei den großen Arteriolen signifikant unterschiedlich.

Diesen vergleichenden Experimenten mit der Anwendung von Pharmaka lag die Frage zugrunde, inwieweit die RH ein Maß für die maximale Dilatierbarkeit darstellt; es wurde also

der Durchmesser eines passiven Gefäßes mit demjenigen eines maximal postokklusiv dilatierten verglichen.

Obwohl jede einzelne Dosis sowohl des Ca^{++}-Antagonisten Verapamil ("Isoptin"®) als auch des Alpha-Rezeptorenblockers Phenoxybenzamin supramaximal war, zeigte sich sogar eine in der Tendenz größere Weitenzunahme bei der RH. Die mit beiden Methoden erzielten Vasodilatationen waren jedoch weder bei den kleinen noch bei den großen Arteriolen signifikant unterschiedlich (Abb. 4). Die RH erweist sich demnach als ideale Untersuchungsmöglichkeit der Dilatierbarkeit von Gefäßen, zumal sie eine maximale und reversible Weitstellung bewirkt.

Wenn die maximale vaskuläre Dilatierbarkeit abhängig ist vom Ausgangstonus, myogen oder sympath.-adrenerg, dann muß sie erwartungsgemäß begrenzt werden durch die nichtkontraktilen Bestandteile der Gefäßwand. Es war deshalb von Interesse zu untersuchen, wie sich diese Zusammenhänge bei den verschiedenen Gefäßtypen bzw. -größen darstellen, wobei zusätzlich eine Altersabhängigkeit erwartet wurde. Wie Abb. 5 zeigt, nimmt die maximale Dilatierbarkeit mit zunehmender Gefäßgröße ab, was bei jungen Tieren (9 ± 1 Wochen) sogar noch deutlicher zum Ausdruck kommt. Die Dilatierbarkeit ist bei jungen Tieren darüber hinaus hochsignifikant größer als bei erwachsenen Ratten (23 ± 2 Wochen) (p mindestens $< 0{,}001$).

So liegt beispielsweise bei den großen Arteriolen (A1) von jungen, normotonen Tieren die maximale Dilatierbarkeit bei 20 % (10,4 µm) über dem Kontrollwert, bei präkapillären Arteriolen sogar bei 46,5 % (7,2 µm). Diese A4-Gefäße junger Tiere besitzen damit wiederum eine im Vergleich zu präkapillären Arteriolen alter Ratten (15,6 %; 2,6 µm) fast dreifach größere maximale Zunahme des Innendurchmessers. Absolut weiteten sich die Lumina der A4-Gefäße, während der RH bei jungen Tieren von $15{,}5 \pm 0{,}7$ µm auf $22{,}7 \pm 0{,}7$ µm, wohingegen sie bei den alten Tieren von einem im Vergleich

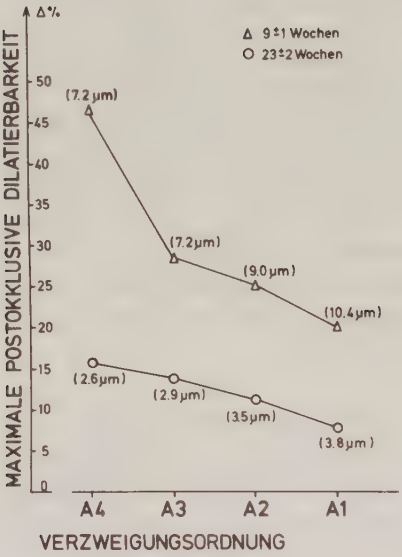


Abb. 5:

Maximale Dilatierbarkeit in Abhängigkeit von Gefäßgröße und vom Alter der normotonen Ratten, untersucht bei postokklusiver Hyperämie.
Zu beachten ist die prozentual eingeschränkte Dilatierbarkeit größerer Arteriolen; bei älteren Tieren ist sie generell eingeschränkt.

leicht vergrößerten Ausgangsdurchmesser (16,7 ± 1,2 µm) nur bis zu einem Maximalwert von 19,3 ± 1,3 µm dilatierbar waren.

In einer dritten Untersuchungsserie über das Verhalten von Arteriolen nach Veränderung von Versuchsbedingungen wurden die Gefäße im M. gracilis beobachtet. Dabei wurden die Strömungsgeschwindigkeit, der Innendurchmesser und die Stromstärke in den verschiedenen Arteriolen vor und nach sympathisch-adrenerger Stimulation der efferenten Gefäßnerven aufgezeichnet bzw. berechnet.

Die Versuche wurden an 10 Tieren beiderlei Geschlechts vorgenommen. Von diesen war die Hälfte den WKY mit 15 ± 1 Wochen, 105 ± 11 mmHg und 159 ± 14 g zuzurechnen. Die SHR waren 16 ± 1 Wochen alt, 191 ± 6 g schwer und zeigten einen mittleren Systemblutdruck von 185 ± 11 mmHg. Durch fraktioniertes Nachspritzen des Narkotikums von 1/6 der Ausgangsdosis im

Zweistundenabstand wurde es möglich, die durchschnittliche Versuchsdauer über 5 - 8 Stunden hin auszudehnen. Der Gefäßtonus der Arteriolen im M. gracilis wurde durch efferente elektrische Stimulation des proximalen Anteils des N. femoralis simuliert. Die resultierende deutliche Vasokonstriktion war unmittelbar nach Absetzen der elektrischen Reizung durch eine deutliche, postkonstriktorische Zunahme der Stromstärke in den Arteriolen und den Kapillaren des M. gracilis charakterisiert. Ob diese Steigerung des Blutflusses schon im Laufe der Reizzeit oder erst ab Reizende auftrat, ließ sich aus technischen Gründen nicht bestimmen, da erst vom Reizende ab eine quantitative Auswertung mit hinreichender Genauigkeit möglich war.

Die während der ersten 10 Sekunden nach Reizende gemessene Zunahme der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (EStG) und des Innendurchmessers wurde gemittelt und daraus die Zunahme der Stromstärke berechnet und als Anfangs- oder Initialphase der postkonstriktorischen Hyperämie bezeichnet. Die sich anschließende zusätzliche Flußsteigerung wurde in ihrem Scheitelpunkt als Maximal- oder Höchstphase der postkonstriktorischen Hyperämie aufgefaßt und registriert. Die Reizdauern wurden mit 30, 60, 120 und 240 Sekunden variiert.

Nach Auswertung der Aufzeichnungen ergab sich folgendes Bild: zum einen unterschied sich der Reizerfolg nur unwesentlich zwischen der Dauer von 2 und von 4 Minuten; die Daten wurden deshalb der Übersichtlichkeit wegen zusammengefaßt unter die Reizdauer von 180 ± 60 Sekunden. Zum anderen zeigte eine Stimulation von 30 oder von 60 Sekunden wiederum einen ähnlichen, allerdings geringeren Reizerfolg. Sie wurden zu 45 ± 15 Sekunden zusammengefaßt und der längeren Reizdauer gegenübergestellt. Ausgehend von dem Kontrollwert veränderten sich Strömungsgeschwindigkeit und Stromstärke in direkter Abhängigkeit von der Reizdauer, während der Innendurchmesser nach 45 ± 15 Sekunden Reizdauer bereits fast keine Änderung mehr aufwies.

Die Arteriolen wurden wiederum mit Hilfe der Verzweigungsordnung systematisiert.

Auf der Abbildung 6 sieht man die relative Zunahme (Δ%) von Stromstärke ($\dot{V}$), Strömungsgeschwindigkeit (v) und Gefäßinnendurchmesser (Ø) in Abhängigkeit vom Gefäßtyp dargestellt.

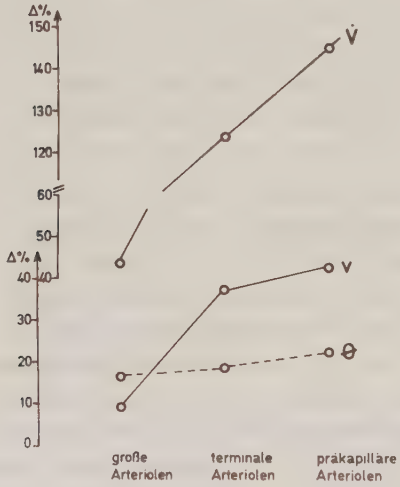


Abb. 6:

Maximale Zunahme der Stromstärke ($\dot{V}$), der EStG (v) und des Durchmessers (Ø) in der postkonstriktorischen Hyperämie, in Abhängigkeit vom Gefäßtyp.
Die hyperämisch bedingte Überperfusion des Einzelgefäßes ist bei kleinen Arteriolen deutlicher ausgeprägt als bei großen Arteriolen.

So nehmen bei den kleinen Gefäßen wie den präkapillären Arteriolen (A4) der Innendurchmesser, insbesondere aber die Strömungsgeschwindigkeit und die Stromstärkewerte relativ stark zu. Das prozentuale Ausmaß der postkonstriktorischen Hyperämie (PH) erhöhte sich dabei von den großen Arteriolen bis herab zu den präkapillären Arteriolen von 43 % auf 145 %, d.h. die hyperämisch bedingte Überperfusion des Einzelgefäßes ist bei kleinen Arteriolen deutlicher ausgeprägt als bei größeren.

Vergleicht man die Stromstärkewerte von Kontroll-, Initial- und Maximalphase der PH miteinander und trägt die relative Steigerung (Δ%) für die verschiedenen Gefäßtypen

auf, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 7):

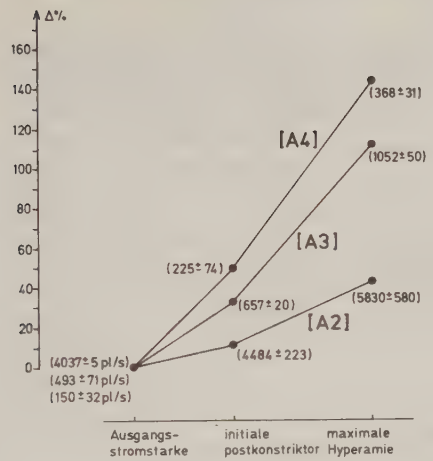


Abb. 7:
Vergleich der Stromstärke in verschiedenen Gefäßen in der Kontroll-, Initial- und Maximalphase der PH.
Angaben in Absolutzahlen (pl/s) und in prozentualen, kontrollbezogenen Steigerungsraten.

Die Zunahme der Stromstärke in der Initialphase bleibt weit hinter der Steigerung in der Maximalphase der PH zurück. Die kleinen Arteriolen zeigen in beiden Phasen, verglichen mit den großen Arteriolen, die größere Steigerungsrate.

Abbildung 8 zeigt am Beispiel der terminalen Arteriolen (A3) die Lumenerweiterung in Absolutzahlen und dazu die vom Quadrat des Gefäßradius abhängige Zunahme der Stromstärke in Gegenüberstellung.

Es wird deutlich, daß die Zunahme der Stromstärke nicht allein durch eine Vergrößerung des Innendurchmessers der Gefäße bedingt sein kann. So steht in der maximalen Hyperämie einer Steigerung der Stromstärke von ca. 110 % nur eine Lumenvergrößerung von 20 % gegenüber.

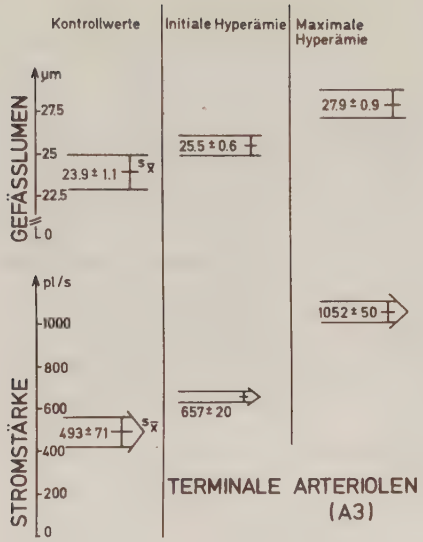


Abb. 8:

Änderung des Innendurchmessers und der Stromstärke in terminalen Arteriolen (A3) während der Anfangs- und der Maximalphase der PH.

II. PATHOPHYSIOLOGIE DER VASODILATATION

Vaskuläre Dilatierbarkeit bei WKY und SHR

Die Untersuchungen wurden am Mesenterium der Ratten angestellt. Von den großen Arteriolen (A1/A2) wurden 45 bzw. 97 Gefäße, von den kleinen Arteriolen 110 terminale bzw. 80 präkapilläre verwertet.

Die Innendurchmesser der verschiedenen Gefäßtypen zeigten bei den Wistar-Ratten unter Ruhebedingungen folgende Kontrollwerte: die präkapillären Arteriolen 15,5 ± 1,1 µm (A4), die terminalen Arteriolen 22,7 ± 1,2 µm (A3) und die großen Arteriolen 32,2 ± 1,5 µm (A2) bzw. 46,7 ± 3,6 µm (A1). Die vergleichbaren Gefäße von SHR wiesen folgende Weiten auf:

17,2 ± 1,3 µm (A4), 22,7 ± 1,6 µm (A3), 31,0 ± 1,2 µm (A2) und 43,0 ± 2,5 µm (A1).

Die kleinen Gefäße der SHR weisen somit einen in der Tendenz größeren Kontrolldurchmesser auf, während sich dieses Phänomen bei den großen Arteriolen und kleinen Arterien annähernd umkehrt.

Zieht man das unterschiedliche Alter der Tiere zum Vergleich heran, so ergibt sich folgendes Bild: bei den WKY besitzen die alten Tiere in den kleinen und den großen Arteriolen einen um ca. 5 % größeren Kontrolldurchmesser als die jungen Ratten; bei den alten SHR sind die Durchmesser in den kleinen Arteriolen sogar um ca. 25 % und bei den großen Arteriolen um ca. 10 % größer als bei den prähypertensiven bzw. labil-hypertonen Ratten. Diese altersabhängige Vergrößerung des Ausgangsdurchmessers (= Kontrolldurchmesser) war bei den WKY unter den gegebenen Versuchsbedingungen als Ergebnis erwartet worden; daß aber die für die Widerstandserhöhung und somit Blutdrucksteigerung verantwortlichen kleinen Widerstandsgefäße der alten SHR nicht in ihrem Lumen eingeengt, sondern sogar erweitert gefunden wurden, wird noch zu diskutieren sein.

Die maximale vaskuläre Dilatierbarkeit wurde in zwei verschiedenartigen Versuchsserien untersucht: als postokklusive und als pharmakologisch induzierte Dilatation. Das Schwergewicht wurde auf die Ergebnisse der postokklusiven, reaktiven Hyperämie (RH) gelegt, da sich diese als maximale und reversible Gefäßreaktion in der Aussage überlegen erwies.

Auf den Abbildungen 9 und 10 sind die gemittelten Durchmesserprofile der verschiedenen Gefäßtypen bei der RH von jungen und alten WKY und altersentsprechenden SHR einander gegenübergestellt. Eine spezifische Analyse dieser Gefäßreaktionen erfolgt in den nächsten Abbildungen jeweils gesondert.

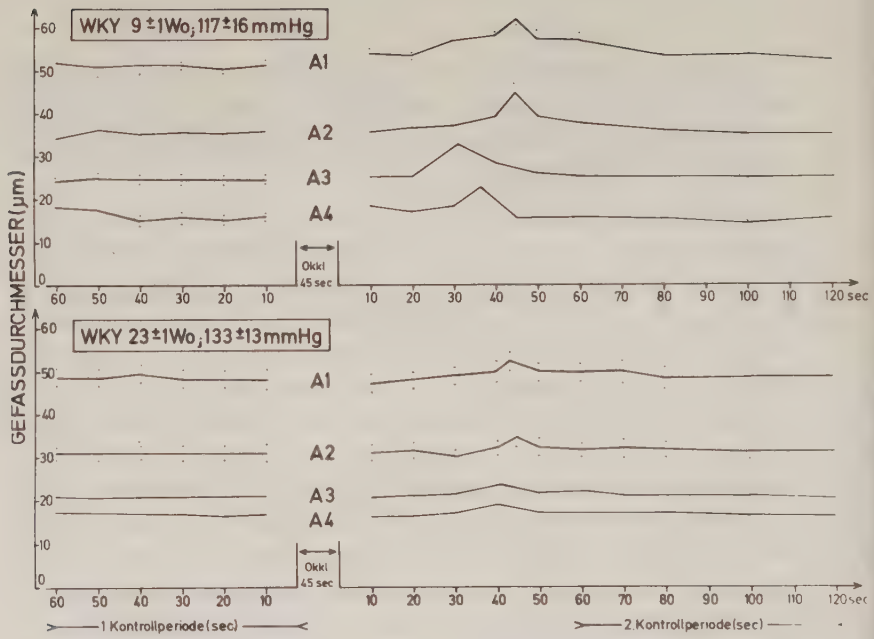


Abb. 9:

Mittelwerts-Profilkurven der verschiedenen Gefäßtypen von jungen und alten WKY. Auf den Ordinaten sind die Absolutwerte der Gefäßdurchmesser aufgetragen. Auf den Abszissen ist der zeitliche Ablauf der Versuche (von links nach rechts) dargestellt.

Die in der Phase der postokklusiven Überperfusion bestehende maximale Dilatierbarkeit der verschiedenen Gefäßtypen ist für alle vier Versuchsgruppen in der Abb. 11 dargestellt.

In dieser Abbildung ist aufgetragen, daß in der maximalen Dilatierbarkeit eine Abhängigkeit sowohl vom Alter als auch vom Gefäßtyp besteht; dies wurde schon im einführenden allgemeinen Ergebnisteil beschrieben.

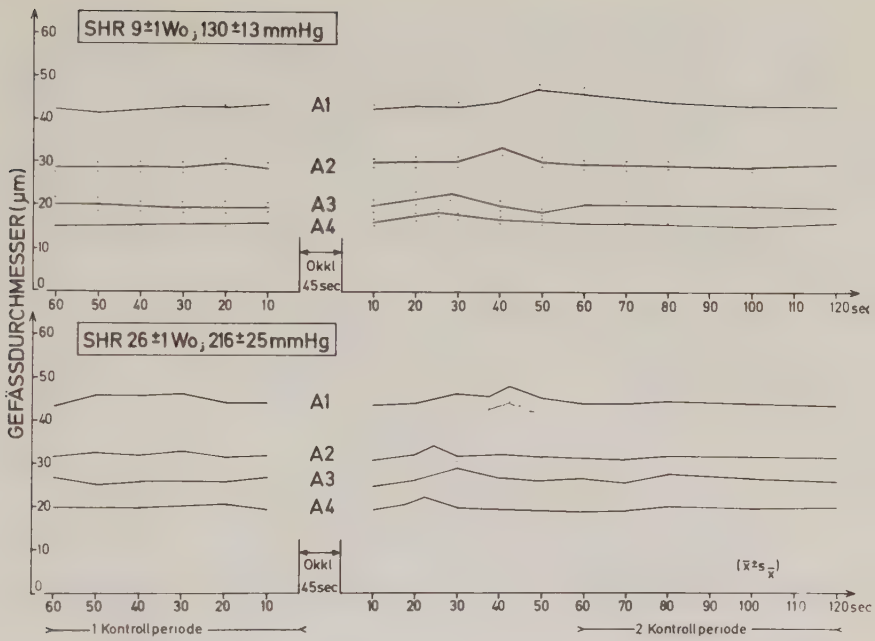


Abb. 10:
Mittelwerts-Profilkurve von altersentsprechenden SHR.

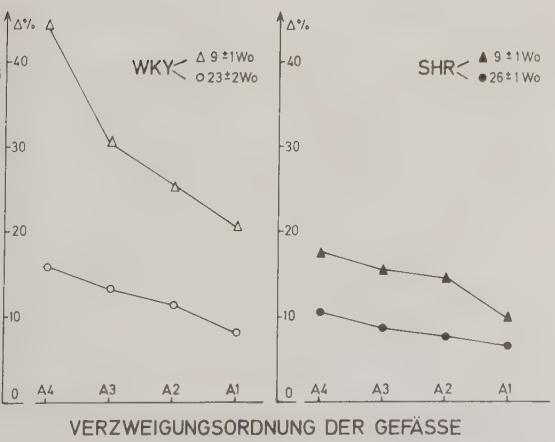


Abb. 11:
Maximale, postokklusive Dilatierbarkeit von Arteriolen verschiedener Größe und unterschiedlichen Alters.
Auf der linken Seite sind die prozentualen Zunahmen der Gefäßdurchmesser bei den jungen und alten WKY, auf der rechten Seite die der entsprechenden bei den SHR aufgetragen.

Der Altersunterschied macht sich allerdings innerhalb der beiden Gruppen der SHR weniger bemerkbar, da die maximale Dilatierbarkeit der Arteriolen bei den prähypertensiven bzw. labil-hypertonen Ratten im Vergleich zu den jungen WKY bereits hochsignifikant eingeschränkt gefunden wurde. Dagegen unterscheidet sich die Kennlinie für die alten SHR von der entsprechenden für die WKY nur unwesentlich (rechte Bildhälfte, Abb. 11).

Die Unterschiede zwischen den vier Untersuchungsgruppen zeigen sich am auffallendsten an den präkapillären Arteriolen (Abb. 12).

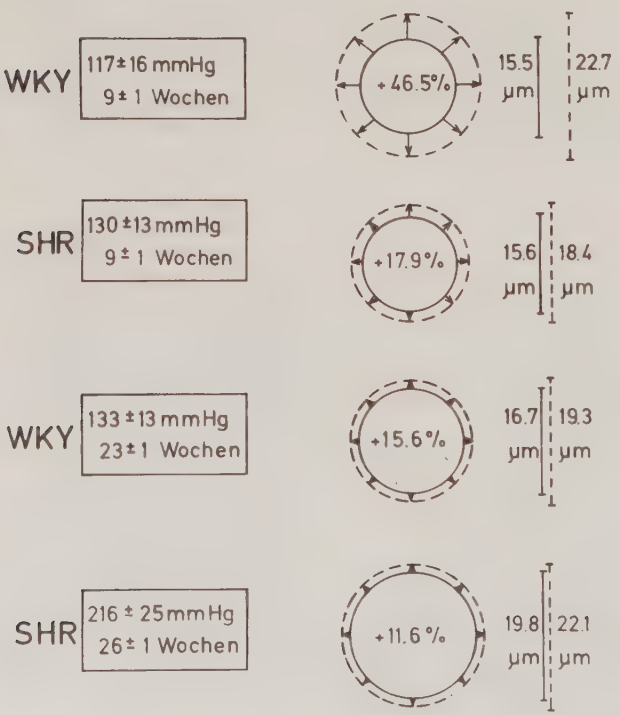


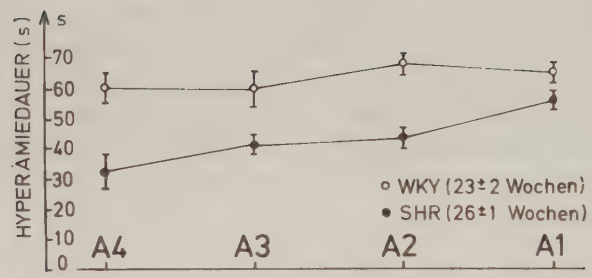
Abb. 12:
Maximale Dilatierbarkeit von präkapillären Arteriolen (A4) in der RH; linke Reihe: Gruppenzugehörigkeit, mittlere Reihe: relative Steigerung (Δ%), rechte Reihe: absolute Steigerung (µm).

So ist die maximale Dilatierbarkeit, ausgehend von vergleichbarem Kontrolldurchmesser (WKY: 15,5 ± 0,7 µm und SHR: 15,6 ± 0,7 µm) und ähnlichem mittlerem Systemblutdruck (117 ± 16 mmHg und 130 ± 13 mmHg) bei den prähypertensiven bzw. labil-hypertonen Ratten im Vergleich zu jungen WKY um 28,6 % eingeschränkt. Bei den alten SHR beträgt diese Einschränkung der Dilatierbarkeit im Vergleich zu alten WKY, ausgehend von einem vergrößerten Kontrolldurchmesser (WKY: 16,7 ± 1,2 µm; SHR: 19,8 ± 1,9 µm) nur 4 %.

Betrachtet man die Dauer der postokklusiven Hyperämie, so zeigt sich wiederum eine gewisse Abhängigkeit von Alter und Gefäßgröße. Mit aufsteigender Verzweigungsordnung (A4 → A1) nimmt bei den WKY die Hyperämiedauer kaum, in den Arteriolen der SHR jedoch deutlich zu (Abb. 13).

Werden die Zeiten der jungen mit denen der alten Tiere verglichen, so dauert die postokklusive Überperfusion in den Arteriolen der alten WKY 5 - 15 Sekunden länger; in den Arteriolen der alten SHR ist die Hyperämiedauer um 2 - 17 Sekunden (verglichen mit den jungen SHR) verkürzt. So dauert diese reaktive Steigerung der Durchblutung beispielsweise in den präkapillären Arteriolen junger WKY 50,1 ± 1,4 Sekunden, bei prähypertensiven bzw. labil-hypertonen Ratten 40,3 ± 3,9 s, bei alten WKY 60,3 ± 4,7 s und in den A4-Gefäßen der alten SHR 33,1 ± 5,4 Sekunden.

Vergleicht man die Zeiten, die benötigt werden, um die maximale Dilatation zu erreichen (= postokklusive Spitzenzeit, "time-to-peak"), so ergibt sich ein ähnliches Bild bezüglich der Abhängigkeit von Alter und Gefäßgröße wie bei der oben beschriebenen Hyperämiedauer. Die postokklusive Spitzenzeit ist um ca. 15 - 20 Sekunden kürzer als die Hyperämiedauer.



POSTOKKLUSIVE SPITZENDAUER (s)									
WKY					SHR				
Alter	A4	A3	A2	A1	Alter	A4	A3	A2	A1
23±2 Wo	x = 40.3	41.1	44.8	43.4	26±1 Wo	21.9	29.6	24.2	42.1
	$s_{\bar{x}}$ = 2.8	3.7	3.1	3.3		3.7	1.8	2.2	2.9
	n = 10	12	17	13		5	11	13	7

Abb. 13:

In der Graphik (oben) ist die Dauer der postokklusiven Hyperämie am Beispiel der alten WKY und SHR dargestellt. Die Erweiterung des Lumens dauert bei den großen Arteriolen im Vergleich zu den kleinen Arteriolen länger an; sie ist bei den SHR im Vergleich zu den WKY hochsignifikant verkürzt.

In der Tabelle I (unten) ist die Zeit eingetragen, die benötigt wird, um das Maximum der Dilatation zu erreichen (= postokklusive Spitzenzeit).
Der Spitzenwert wird durchschnittlich nach etwa 2/3 der Hyperämiedauer erreicht.
Der Zeitbedarf zum Erreichen des Maximums ist bei den kleineren Arteriolen der SHR wiederum hochsignifikant verkürzt.

Die Tabelle in Abb. 13 stellt den unterschiedlichen Zeitbedarf am Beispiel der alten Tiere dar: es fällt die hochsignifikant kürzere Zeit in den Arteriolen von SHR mit etabliertem Hochdruck auf. Bei den in A1-Gefäßen gemessenen Zeitwerten zeigen sich zwischen den vier Untersuchungsgruppen in der Spitzenzeit keine gravierenden Unterschiede mehr. Mit gewisser Einschränkung bei den alten SHR trifft diese Feststellung auch für die reaktive Hyperämiedauer zu.

Der Spitzenwert der Gefäßdilatation wird durchschnittlich nach etwa 2/3 der postokklusiven Hyperämiedauer erreicht.

Das passive Gefäßverhalten in SHR im Vergleich zu WKY wurde in einer zweiten Versuchsserie untersucht. Diese pharmakologische Gefäßweitstellung entstand mit einem Calcium-Antagonisten und einem Alpha-Rezeptorenblocker unter standardisierten Bedingungen; sie war nicht reversibel.

Aus aufzeichnungstechnischen Gründen konnte meist nur ein, bisweilen ein nahebei verlaufender zweiter "Gefäßbaum" an einer Ratte ausgewertet werden. Die ohnehin geringe Anzahl an A1-Gefäßen im Mesenterium der distalen Ileumschlinge und oben angeführte technische Probleme begrenzten die Anzahl der verwertbaren Ergebnisse sehr und hätten einen unverhältnismäßig hohen Verbrauch an Versuchstieren erfordert. Auf die Angaben über die Werte bei den A1-Gefäßen der alten SHR wurde deshalb verzichtet, um so vergleichenden Fehlinterpretationen vorzubeugen.

Die Absolutwerte sämtlicher Gefäßtypen und Versuchsgruppen bei reaktiver und pharmakologisch induzierter Vasodilatation sind in Tabelle 2 dokumentiert.

KONTROLLDURCHMESSER / MAX. DILATATION (µm)

		WKY					SHR				
	Alter		A4	A3	A2	A1	Alter		A4	A3	A2	A1
Postokklusive (reaktive) Dilatation	9±1	$\bar{x}$ =	15.5 / 22.7	25.5 / 32.7	35.8 / 44.8	52.1 / 62.5	9±1	$\bar{x}$ =	15.6 / 18.4	19.7 / 22.8	29.1 / 33.4	43.0 / 47.3
		$s_{\bar{x}}$ =	0.7 / 0.7	1.3 / 1.7	1.5 / 1.8	1.4 / 1.3		$s_{\bar{x}}$ =	0.7 / 0.7	1.2 / 1.5	1.1 / 1.2	0.7 / 1.1
		n =	7 / 7	18 / 18	14 / 14	6 / 6		n =	7 / 7	12 / 12	18 / 18	6 / 6
	23±2		16.7 / 19.3	21.0 / 23.9	31.4 / 34.9	48.7 / 52.5	26±1		19.8 / 22.1	26.4 / 28.7	32.0 / 34.2	44.9 / 47.8
			1.2 / 1.3	0.8 / 1.0	1.7 / 1.9	2.3 / 2.3			1.9 / 2.6	1.9 / 2.2	1.2 / 1.3	3.5 / 3.7
			10 / 10	12 / 12	17 / 17	13 / 13			6 / 6	13 / 13	13 / 13	7 / 7
Pharmakologische Dilatation	10±1		12.7 / 15.4	22.1 / 25.7	30.1 / 33.1	38.0 / 40.2	9±1		13.9 / 17.0	20.7 / 23.5	29.2 / 32.2	41.0 / 42.7
			1.1 / 0.9	1.1 / 1.1	1.2 / 1.2	2.7 / 2.6			0.9 / 0.9	0.8 / 0.8	0.9 / 1.1	0 / 0.3
			13 / 13	14 / 14	9 / 9	5 / 5			11 / 11	13 / 13	6 / 6	3 / 3
	22±1		17.1 / 20.3	22.2 / 26.5	31.5 / 35.0	48.0 / 53.8	22±1		19.5 / 23.7	23.8 / 27.6	33.5 / 35.8	
			1.5 / 1.7	1.3 / 2.0	1.6 / 1.8	5.8 / 6.7			1.2 / 1.2	1.5 / 1.3	1.2 / 1.5	
			11 / 11	14 / 14	10 / 10	5 / 5			15 / 15	14 / 14	10 / 10	

Tabelle 2:

Tabellarische Zusammenstellung aller Absolutwerte von Gefäßinnendurchmessern, unter Kontrollbedingungen und bei maximaler Dilatation (postokklusiv (oben) und pharmakologisch induziert (unten)). In der zweiten Reihe sind jeweils die Standardabweichungen, in der unteren Reihe jeweils die Anzahl der ausgewerteten Gefäße gegeben.

Die pharmakologische Dilatierbarkeit (△%) zeigt - wie bei der RH - eine Abhängigkeit von der Größe der Arteriolen, nicht aber vom Alter (Abb. 14).

Die fehlende Altersabhängigkeit der kleinen Widerstandsgefäße ist bei den WKY auf die signifikant verringerte pharmakologisch induzierte Dilatierbarkeit bei jungen Tieren und auf seiten der SHR auf eine signifikant er-

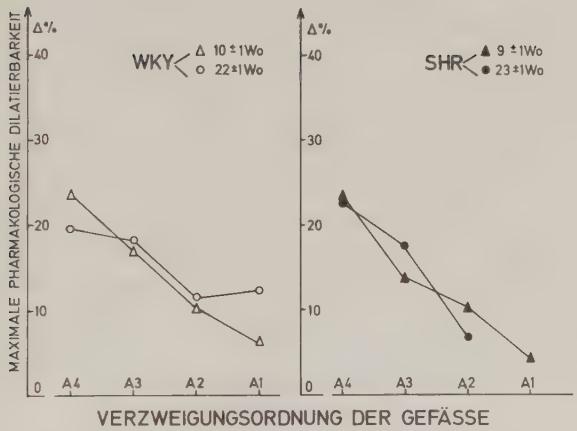


Abb. 14: Maximale pharmakologische Dilatierbarkeit von Arteriolen verschiedener Größe und unterschiedlichen Alters. Links prozentuale Zunahme der Gefäßdurchmesser bei jungen und alten WKY, rechts entsprechend bei SHR. Die maximale pharmakologisch induzierte Dilatation zeigt eine Abhängigkeit von der Gefäßgröße, nicht aber vom Alter. Die maximale postokklusive Dilatierbarkeit weist dagegen eine Abhängigkeit von Alter und Gefäßzuordnung auf (vgl. Abb. 11).

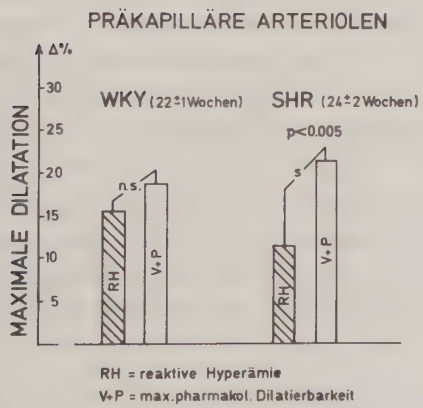


Abb. 15:

Vergleich der maximalen pharmakologisch induzierten und postokklusiven Dilatierbarkeit am Beispiel der präkapillären Arteriolen (A4).
Nur bei den A4-Gefäßen der alten SHR ist die maximale pharmakologisch induzierte Dilatierbarkeit gegenüber der maximalen postokklusiven signifikant erhöht.

höhte pharmakologische Dilatierbarkeit bei den alten SHR gegenüber den Vergleichsgruppen in der RH zurückzuführen; dieser Sachverhalt ist am Beispiel der präkapillären Arteriolen in Abb. 15 dargestellt.

Auf diese beiden abweichenden Befunde wird im Diskussionsteil eingegangen werden.

Auf der Abbildung 14 zeigt sich aber, daß weder im Alter noch zwischen den Gruppen (WKY und SHR) ein signifikanter Unterschied besteht und folglich, zumindest in den kleineren Arteriolen, kein erhöhter strukturell bedingter passiver Strömungswiderstand bei den SHR unter experimentellen Ruhebedingungen bestehen kann.

Strömungsparameter bei WKY und SHR vor und nach der Gefäß-Nerven-Reizung

Untersuchungen über die Strömungsgeschwindigkeit, den Innendurchmesser und die Stromstärke in den Arteriolen des M. gracilis vor und am Ende der Reizung des Gefäßnerven und in der Erholungsphase:

Die Stromstärke ist abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit und dem Quadrat des Gefäßradius. Unter Ruhebedingungen wurden für die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (EStG) in den Einzelgefäßen von Wistar-Ratten folgende Werte ermittelt:

in den großen Arteriolen $3{,}49 \pm 0{,}17$ mm/s, in den terminalen Arteriolen $1{,}11 \pm 0{,}19$ mm/s und in den präkapillären Arteriolen $0{,}46 \pm 0{,}10$ mm/s. In den entsprechenden Gefäßen der SHR fließt das Blut um ca. 40 - 50 % schneller: in A2-Gefäßen $4{,}86 \pm 0{,}29$ mm/s, in A3-Gefäßen $1{,}80 \pm 0{,}27$ mm/s und in präkapillären Arteriolen $0{,}71 \pm 0{,}10$ mm/s.

Wie schon an Mesenterialgefäßen beobachtet, ist das Ausgangslumen (Kontrollwerte) der kleinen Arteriolen der SHR vergrößert: bei den A4-Gefäßen steht den $23{,}8 \pm 0{,}5$ µm der SHR eine Gefäßweite von $20{,}3 \pm 1{,}2$ µm bei den WKY ge-

genüber (entsprechende Werte bei den A3-Gefäßen: 27,6 ± 1,4 µm gegenüber 23,9 ± 1,1 µm).

Bei den großen Arteriolen kehrt sich dieser Unterschied um: 34,9 ± 0,4 µm in SHR gegenüber 38,3 ± 0,3 µm in WKY; ein in der Tendenz vergleichbares Ergebnis wurde am Mesenterialpräparat gefunden.

Aufgrund des schnelleren Blutflusses und des größeren Innendurchmessers bei den kleinen Arteriolen errechnet sich eine unter experimentellen Ruhebedingungen vorliegende Überperfusion der A3- und A4-Gefäße der SHR von 1074 ± 69 pl/s gegenüber 493 ± 71 pl/s bei WKY bzw. 320 ± 44 pl/s gegenüber 150 ± 32 pl/s (Abb. 16).

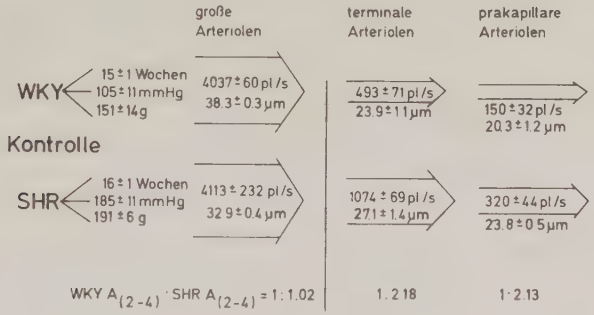


Abb. 16: Arterioläre Stromstärke und Innendurchmesser im M. gracilis unter Ruhebedingungen. Durch eine einzelne terminale oder präkapilläre Arteriole fließt bei den SHR mehr als doppelt soviel Blut, verglichen mit WKY.

Durch das geringere Lumen der großen Arteriolen bei den SHR bedingt, ergibt sich trotz erhöhter EStG keine signifikant unterschiedliche Stromstärke: WKY 4037 ± 60 pl/s gegenüber 4113 ± 232 pl/s bei SHR.

Ermittelt man einen Stromstärkequotienten $(\frac{\dot{V}\ SHR}{\dot{V}\ WKY})$, so beträgt dieser bei den großen Arteriolen ca. 1,0, bei den terminalen Arteriolen ca. 2,2 und bei den präkapillären Arteriolen ca. 2,1. Abb. 16, 17 und 18 stellen diese Überper-

fusion der kleinen Einzelgefäße vor der Gefäßnerven-Reizung (Abb. 16) (Kontrolle), unmittelbar am Ende der Reizperiode (Abb. 17) (Initiale Hyperämie) und in der maximalen Hyperämie der postkonstriktorischen Phase (Abb. 17) dar.

WKY	$\dot{V}$(pl/s)	4484 ± 223	657 ± 20	225 ± 74
	$\varnothing$(µm)	40.4 ± 0.8	25.5 ± 0.6	22.6 ± 1.4
Initiale Hperämie (3±1min)				
SHR	$\dot{V}$(pl/s)	4695 ± 208	1380 ± 68	371 ± 50
	$\varnothing$(µm)	35.0 ± 0.4	28.8 ± 1.0	25.5 ± 0.3
WKY	$\dot{V}$(pl/s)	5830 ± 579	1052 ± 50	368 ± 31
	$\varnothing$(µm)	44.2 ± 1.9	27.9 ± 0.9	25.0 ± 1.9
Maximale Hyperämie (3±1min)				
SHR	$\dot{V}$(pl/s)	5985 ± 328	1742 ± 148	435 ± 65
	$\varnothing$(µm)	38.1 ± 0.5	30.8 ± 1.4	27.4 ± 0.5

Abb. 17: Arterioläre Stromstärke und Innendurchmesser im M. gracilis in der initialen und maximalen Phase der PH.

Die reaktive Perfusionssteigerung ist bei den WKY stärker ausgeprägt; damit nimmt der Stromstärkequotient entsprechend ab.

Diese Überperfusion in den kleinen Arteriolen bleibt am Ende der sympathischen Reizung und während der Erholungsphase bestehen.

Die Perfusionssteigerung in den A3-Gefäßen während der maximalen postkonstriktorischen Hyperämie beträgt im Vergleich zur Kontrolle bei den SHR ca. 660 pl/s und bei den WKY ca. 560 pl/s. Im Vergleich zur Anfangsphase liegt die Steigerung bei den SHR bei ca. 300 pl/s und bei den WKY bei ca. 170 pl/s.

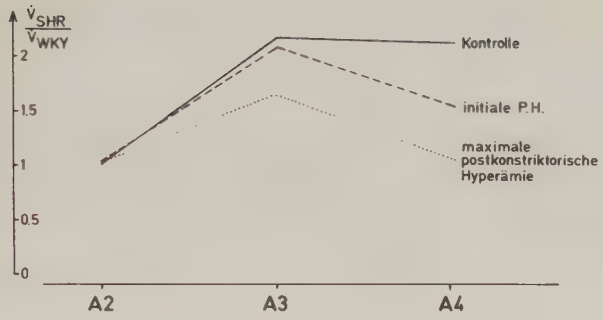


Abb. 18: Stromstärke-Quotienten von WKY und SHR in den verschiedenen Arteriolen des M. gracilis unter Ruhebedingungen sowie in der initialen und maximalen PH.

Im Vergleich der Stromstärkequotienten - einem relativen Maß für die Durchblutungssteigerung beider Gruppen - zeigt sich eine Abnahme von ca. 2,2 auf ca. 2,0 bzw. ca. 1,5 (A3-Gefäße in Abb. 18).

Liegt bei den A3-Gefäßen nur eine relative Abnahme der Überperfusion auf seiten der SHR im Vergleich zu den Steigerungsraten der WKY vor, so zeigt sich bei den A4-Gefäßen auch eine absolute Verminderung der Stromstärkezunahme. Nimmt man die Kontrollwerte als Grundlage, so kommt es in präkapillären Arteriolen der SHR in der Maximalphase der PH zu einer absoluten Mehrdurchblutung von etwa 115 pl/s (WKY: ca. 220 pl/s). Im Vergleich von Maximal- zu Initialphase liegen die Steigerungen bei ca. 65 pl/s (SHR) bzw. 140 pl/s (WKY). Der Stromstärkequotient (Abb. 18) verringert sich damit von ca. 2,1 auf ca. 1,6 bzw. ca. 1,1.

Die A4-Gefäße der WKY besitzen demnach eine um fast 100 % größere Möglichkeit der Durchblutungssteigerung als die SHR, oder anders ausgedrückt: dem Verhalten der SHR-Gefäße am Ende des simuliert gesteigerten Gefäßtonus und in der Erholungsphase liegt eine hochsignifikant eingeschränkte Funk-

tionskapazität des hypertonen Widerstands-Gefäßsystems zugrunde.

Um einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Versuchsdurchführung zu vermitteln und die Änderungen der Stromstärke deutlicher darzustellen, werden die Zeit- und Zeitvolumenwerte der A3- und A4-Gefäße zusammengefaßt und in Abb. 19 wiedergegeben.

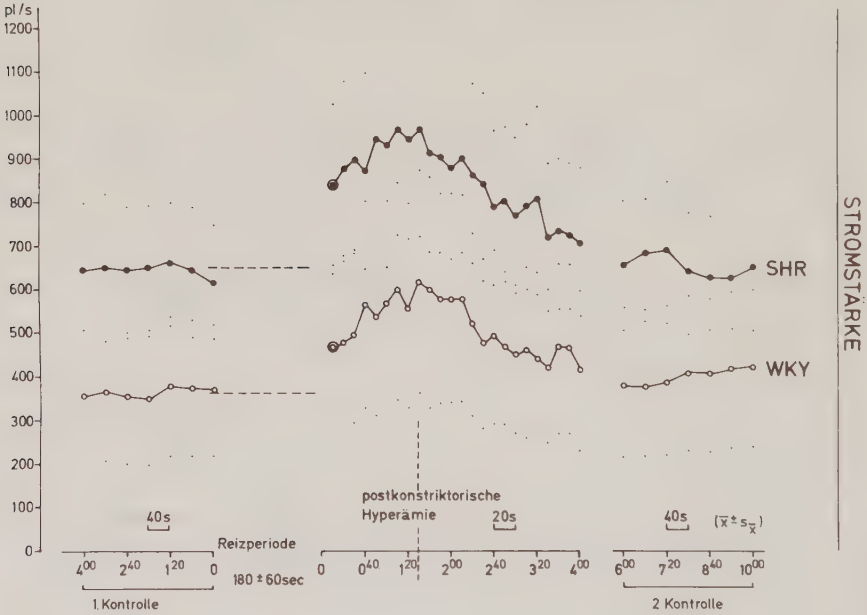


Abb. 19: Mittelwerts-Profilkurven der kleinen Arteriolen von SHR (oben) und WKY (unten).
Ordinate: Absolutwerte der Stromstärke in pl/s;
Abszisse: zeitlicher Verlauf der Versuchsdurchführung.

Dem zeitlichen Verlauf ist zu entnehmen, daß die Steigerung der Durchblutung länger als 4 Minuten andauerte, die Ausgangswerte nach ca. 5 - 6 Minuten wieder erreicht waren und

das Maximum der postkonstriktorischen Hyperämie (PH) in den kleinen Arteriolen nach etwa 80 s post constrictionem eintrat.

Auf die Änderungen der Durchflußvolumina am Ende der Reizbelastung und während der Erholungsphase ("Volumen-Nachhol-Phase") wird in Abb. 20 und 21 gesondert eingegangen: bei einer Reizdauer von 3 ± 1 Minuten vergrößerte sich in der Anfangsphase der PH (Abb. 20) der Blutfluß bei den WKY in großen Arteriolen um 11 %, in terminalen Arteriolen um 34 % und in präkapillären Arteriolen um 50 %.

Diese Zunahme der Stromstärke betrug dagegen bei SHR in entsprechenden Gefäßen nur 13 %, 27 % und 16 %. Sie fiel damit bei den A4-Gefäßen der SHR hochsignifikant geringer aus ($p < 0{,}001$).

Bei kürzerer Reizdauer (45 ± 15 s) wurde dasselbe Verhalten, allerdings mit geringeren prozentualen Steigerungen, beobachtet.

Betrachtete man die Änderungen des Innendurchmessers in der Anfangsphase der PH, so fanden sich bei den großen Arteriolen bis herab zu den präkapillären Gefäßen in der Tendenz ebenfalls steigende Änderungen des Innendurchmessers. Bei den SHR ergab sich bezüglich der Lumenänderungen kein Unterschied in den einzelnen Gefäßtypen.

In Absolutwerten (pl/s) betrug die Durchfluß-Steigerung in den ersten 10 Sekunden nach Reizende in großen Arteriolen 411 pl/s (SHR: 582 pl/s), in terminalen Arteriolen 164 pl/s (SHR: 306 pl/s) und in präkapillären Gefäßen 75 pl/s (SHR: 51 pl/s).

Die Mehrdurchblutung am Ende der Reizperiode war also bei den SHR in den A3- und A4-Gefäßen relativ weniger ausgeprägt als in den entsprechenden Gefäßen von WKY.

In den großen Arteriolen bestehen zwischen den beiden Gruppen in den zwei Phasen der postkonstriktorischen Hyperämie (Abb. 21) keine signifikanten Unterschiede in der Zunahme

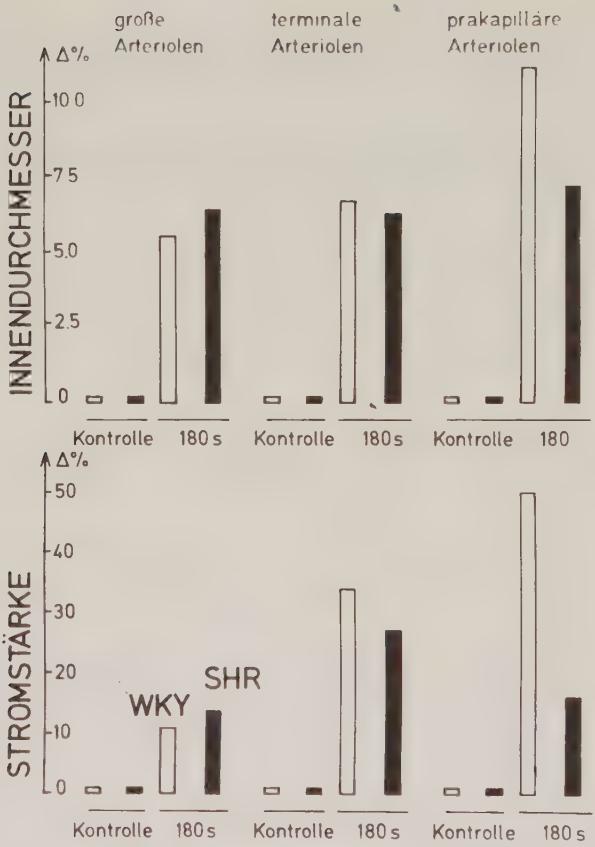


Abb. 20: Zunahmen von Innendurchmesser (oben) und Stromstärke (unten) in der Anfangsphase der PH; sie sind bei WKY (helle Säulen) stärker ausgeprägt als bei SHR (dunkle Säulen). Größte Unterschiede wiederum in präkapillären Arteriolen.

von Innendurchmesser und Stromstärke.

Folgende Aussagen lassen sich aus den graphischen Darstellungen der Variablen (EStG, Innendurchmesser, Stromstärke, Reizdauer) in Abb. 21 gewinnen:

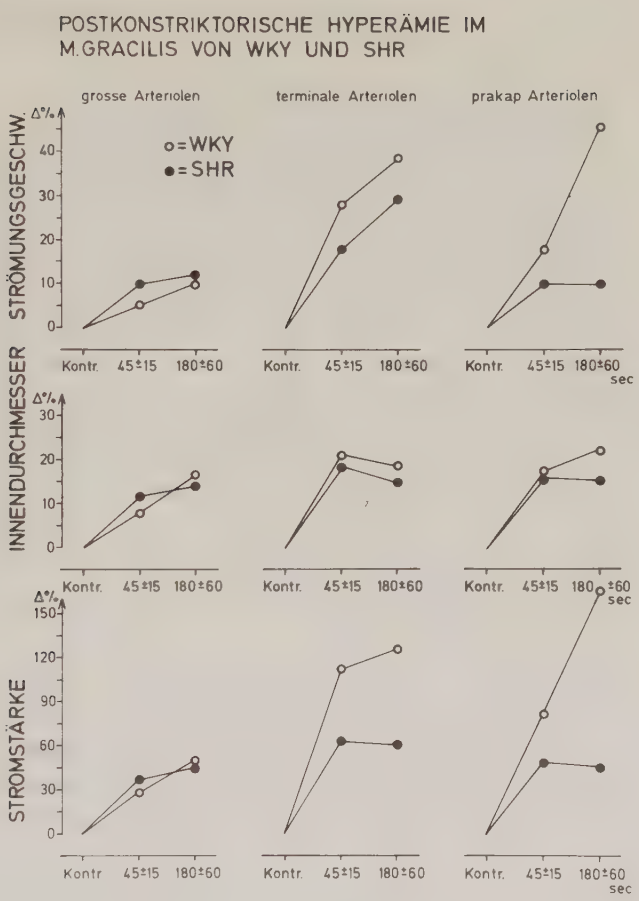


Abb. 21: Postkonstriktorische Hyperämie im M. gracilis von WKY und SHR.
Deutliche Abhängigkeit der drei Parameter von Gefäßgröße und Reizdauer.

1. Abhängigkeit vom Gefäßtyp:
in den kleinen Arteriolen, z.B. den präkapillären Arteriolen (A4) nahmen bei den WKY nach einer Reizung von 3 ± 1 Minuten der Innendurchmesser, insbesondere aber die Strömungsgeschwindigkeit und die Stromstär-

ke stark zu. Bei den SHR war die Steigerung signifikant eingeschränkt.

2. Abhängigkeit von der Reizdauer:
durch eine Verlängerung der Reizdauer von 45 ± 15 s auf 180 ± 60 s war bei den WKY eine annähernd kontinuierliche Zunahme aller Durchblutungsgrößen in sämtlichen Gefäßtypen erreicht. Bei den SHR wurde der maximale Reizerfolg schon nach der kürzeren Reizdauer erlangt.
Dies zeigte sich am deutlichsten in den präkapillären Arteriolen, traf aber in der Tendenz auch bei den größeren Arteriolen zu.

Die Überperfusion in der Erholungsphase (maximale postkonstriktorische Hyperämie) und damit die funktionelle Durchströmungsreserve war bei den SHR in den A3-Gefäßen relativ mit ca. 65 % (bei ähnlichen Absolutwerten) und in den A4-Gefäßen relativ mit ca. 120 % und absolut mit 105 pl/s (115 pl/s bei SHR und 220 pl/s bei WKY) hochsignifikant eingeschränkt.

Nach einer über 4 Minuten Reizdauer hinausgehenden Stimulation ist in der Erholungsphase mit einer absolut höheren Überperfusion der präkapillären Arteriolen bei Wistar-Ratten gegenüber Ratten mit etabliertem Hochdruck zu rechnen. Damit würde der Stromstärkequotient unter den Wert von 1,0 abfallen.

D I S K U S S I O N

Die Versuchstiere stammen aus drei verschiedenen Altersgruppen. Bei einem Alter von 9 ± 1 Wochen befinden sich die SHR im Stadium des beginnenden Blutdruckanstiegs (Okamoto, 1972; Liard, 1977) und zeigen bereits erste strukturelle Veränderungen im arteriolären Stromgebiet (Hutchins, 1979). Mit 16 ± 2 Wochen spricht man von einer labilen Phase des Hochdrucks, ohne daß bereits pathologische Veränderungen der Gefäßwand in ausgedehntem Umfang festzustellen sind. In der dritten Gruppe, den Tieren mit 24 ± 2 Wochen, treten erste alterstypische Veränderungen auch in der Mikrozirkulation auf. Bei den SHR hat sich der Blutdruck auf einen Höchststand eingestellt (210 ± 17 mmHg) und wirkt sich morphologisch, funktionell und regulatorisch auf das periphere Gefäßgebiet und auf das Einzelgefäß aus; man bezeichnet dies als Phase des etablierten Hochdrucks.

Der postokklusive Anstieg der Stromstärke, auch als reaktive Hyperämie bezeichnet, ist verursacht durch den Verlust des Gefäßtonus während des Blutstillstandes sowie als Folge der Ansammlung lokal freigesetzter Metaboliten bzw. als Folge des Fehlens von tonisierendem Sauerstoff. Dieser Mechanismus wird als metabolische Komponente bezeichnet, während der passagere Verlust des Gefäßwandtonus durch Absinken des dehnenden intravasalen Drucks mit resultierender Vasodilatation als myogene Komponente interpretiert wird. Aufgrund eines relativen Mangels an stoffwechselaktivem Gewebe stellt im Mesenterium der Ratte die myogene Regulation den dominierenden Kontrollmechanismus dar (Johnson und Henrich, 1975).

Zur Auslösung einer maximalen postokklusiven Dilatation ist eine Unterbrechung der Durchströmung in den Mesenterialgefäßen von 45 Sekunden ausreichend, weil der Tonusverlust während der Okklusion wesentlich schneller ein-

tritt als der durch dilatatorisch wirksame Metaboliten bewirkte (Konradi und Levmov, 1970; Johnson et al., 1976).

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, nimmt die maximale postokklusive Dilatierbarkeit der Arteriolen zur Peripherie hin zu. Diese Unterschiede bezüglich des Gefäßtypes sind damit zu erklären, daß der muskuläre Anteil der Gefäßwand mit abnehmender Gefäßgröße relativ zunimmt (Lang, 1965). Zudem besitzen die kleinen präkapillären Arteriolen mit der Regulation der Blutverteilung auf das anschließende Kapillargebiet eine andere Funktion als die größeren Arteriolen, die hauptsächlich den Strömungswiderstand kontrollieren (Furness und Marshall, 1974; Henrich et al., 1977). Die im Vergleich eingeschränkte Dehnbarkeit der Arteriolen alter WKY ist mit der altersbedingten Wandsklerosierung durch Vermehrung nicht-kontraktiler Bestandteile zu erklären. Die signifikante Verminderung der Arteriolendehnbarkeit prähypertensiver Ratten im Vergleich zu jungen normotonen Kontrolltieren kann auf eine Vermehrung kontraktiler, nicht-kontraktiler, möglicherweise auch beider Bestandteile der Gefäßwand zurückzuführen sein. In A3- und besonders in A4-Gefäßen der prähypertensiven, labil-hypertonen und hypertonen Tiere wird die Zunahme nicht-kontraktiler, kollagener Substanzen als die wahrscheinliche Ursache angesehen. Eine Muskelhypertrophie, eine Zunahme kontraktiler Wandbestandteile also, müßte nach Folkow und Mitarbeiter (1970a,b; Sivertsson, 1970 u.a.) zu einer Einengung des Lumens führen. Tatsächlich weisen bei den vorliegenden Untersuchungen die kleinen Arteriolen praktisch gleiche Gefäßinnendurchmesser bei hypertonen und normotonen Ratten auf. Bezüglich der größeren Arteriolen und Arterien kann man bei den SHR vielleicht auf eine Zunahme kontraktiler Elemente schließen, da bereits unter Ruhebedingungen in Einzelfällen eine Lumeneinengung in vivo zu sehen ist. Die geringeren Gefäßweiten größerer Arteriolen von prähypertensiven und hypertonen Tieren unter experimentellen Ruhebedingungen können natürlich auch durch das Vorliegen eines

erhöhten neurogenen Gefäßtonus ohne strukturelle Lumeneinengung erklärt werden, worauf unten näher einzugehen sein wird.

Mit dem Alter nimmt die Dehnbarkeit bei WKY und SHR ab - bei letzteren ist dies akzeleriert. Dies ist durch das Vorliegen einer kompensatorischen Zunahme der nicht-kontraktilen Wandbestandteile bedingt, wie es zumindest für große Gefäße schon früher nachgewiesen worden ist (Fischer, 1976; Heine und Henrich, 1978). Funktionell haben kürzlich Samar und Coleman (1979) gezeigt, daß die arterielle "Compliance" von SHR deutlich niedriger war als bei WKY. Eine entsprechende Verminderung der Dehnbarkeit venöser Gefäße (Simon, 1976; Samar and Coleman, 1979) dürfte bei den extrem kapazitiven Eigenschaften des Gefäßabschnittes jedoch ohne jede Bedeutung sein.

Der Ausgangsdurchmesser der kleinen Arteriolen alter Tiere ist im Vergleich zu jungen Ratten vergrößert - bei den hypertonen Ratten wiederum stärker, was auf eine Gefügedilatation zurückgeführt werden könnte. Eine hämorrhagische Systemdrucksenkung bei SHR auf das Niveau normotoner Tiere war dennoch von einer deutlichen Weitstellung der hypertonen Widerstandsgefäße begleitet, was ebenfalls für eine auch strukturell bedingte Weite dieser Gefäße sprechen dürfte (Henrich et al., 1980).

Um die Frage zu klären, ob der Lumeneinengung der größeren Arteriolen und Arterien neurogene oder strukturelle Ursachen zugrunde liegen, wurde der neurogene und der muskuläre Tonus der Gefäßwand durch Pharmaka ausgeschaltet.

Die Gabe der α-Rezeptor-blockierenden Substanz Phenoxybenzamin allein hätte nur den nervalen, vasokonstriktorischen Gefäßtonus unterdrückt, nicht jedoch den spontanen, myogenen Tonus. Aus diesem Grunde wurde zusätzlich eine Kalzium-antagonistische Substanz gegeben, um die Ca^{++}-abhängigen Kopplungsmechanismen im glatten Gefäßmuskel mit Sicherheit auszuschalten und somit eine maximale Vasodilatation zu erreichen.

Ein Vergleich der beiden Altersgruppen der SHR ergibt, daß die größeren Arteriolen bei etabliertem Hochdruck unter er-

höhter Wandspannung stehen. Läge der Lumeneinengung unter Ruhebedingungen keine Media-Hypertrophie zugrunde, so müßte sich der Gefäßdurchmesser hypertoner Arteriolen nach der Verabreichung der vasodilatatorisch wirkenden Pharmaka mindestens auf die Weite eines normotonen Gefäßes einstellen. Dies war eindeutig nicht der Fall. Obwohl diese maximale Weitstellung der Gefäße in normotonen wie in hypertonen Widerstandsgefäßen eine prozentual gleiche Änderung ausmachte, so war dennoch bei den großen Arteriolen der SHR das absolut resultierende Lumen enger als bei den vergleichbaren normotonen Gefäßen. Diese Tendenz zur strukturellen Einengung des Lumens bei maximaler Vasodilatation verdeutlicht sich mit zunehmender Gefäßgröße. Unter diesem Aspekt löst sich die Widersprüchlichkeit der Folkowschen Befunde, ebenso wie die anderer Autoren (Malveny et al., 1978; Warshaw et al., 1979), auf, indem eine strukturell oder hypertrophisch bedingte Lumeneinengung für die großen Widerstandsgefäße, das Fehlen derselben (Henrich et al., 1977) für die eigentlichen kleinen Widerstandsgefäße zutrifft. Weitergehend bestätigen die vorliegenden Befunde auch die Hypothese von Henrich und Eder (1979), daß der Hauptwiderstand im hypertonen Gefäßsystem stromaufwärts, also in den Bereich größerer Widerstandsgefäße verlagert wird.

Die Dauer der postokklusiven Vasodilatation von Arteriolen nimmt von den großen zu den kleinen Gefäßen hin ab - bei den SHR fällt diese zeitliche Verkürzung stärker aus. Die Abnahme der Hyperämiedauer sowie die Zunahme der Einstellgeschwindigkeit der maximalen Dilatation bei den Gefäßen hypertoner Tiere im Vergleich zu normotonen Tieren sind auch bedingt durch das zeitsynchrone Einwirken eines wesentlich höheren intravasalen Druckes unmittelbar nach Wiederherstellung des Perfusionsdruckes. So kann auch die Verkürzung der Einstellgeschwindigkeit des maximalen Dehnungsverhaltens bei kleineren Widerstandsgefäßen als ein Hinweis auf ein relatives Vorherrschen des myogenen Gefäßtonus angesehen werden

(Henrich et al., 1977), zumal sich bei vorwiegend metabolischer Regulation typischerweise die maximale reaktive Vasodilatation deutlich verzögert einstellt (Johnson und Henrich, 1975; Henrich und Johnson, 1978).

Von besonderem Interesse ist die maximale Dilatierbarkeit kleiner Arteriolen. Einmal ist die relative Verminderung der RH in kleinen Gefäßen von Ratten mit etabliertem Hochdruck ein weiterer Hinweis auf eine Vermehrung der nichtdehnbaren, also nicht-kontraktilen Wandbestandteile, obwohl die Einstellgeschwindigkeit der maximalen, postokklusiven Dilatation druckbedingt bei diesen Gefäßen höher liegt. Zum anderen unterscheidet sich die maximale pharmakologisch induzierte Dilatierbarkeit im Vergleich zur RH nur bei kleinen hypertonen Gefäßen, was darauf hinweisen könnte, daß die postokklusiven Dilatationen hier vielleicht nicht maximal waren, oder daß der vasodilatatorische Wirkstoff nicht in voller Konzentration wirksam war.

Der deutliche Effekt des Ca^{++}-Antagonisten Verapamil und der lokalanästhetisch wirksamen Dosen von Phenoxybenzamin zeigen andererseits, daß die Gründe hierfür in den Calciumabhängigen Aktivierungsmechanismen liegen müssen. Es gibt Hinweise in der Literatur (Jones, 1974), daß der intracelluläre Ca^{++}-Gehalt im glatten Gefäßmuskel hypertoner Tiere erhöht ist, möglicherweise bedingt durch einen reduzierten Ca^{++}-Ausstrom aus der Zelle, und daß die Membranstabilisierenden Eigenschaften von Calcium eingeschränkt sind (Wei et al., 1976, 1977).

Um eine Minderdurchblutung und damit eine schlechte Ernährung des Gewebes zu vermeiden, muß aufgrund der reduzierten Anzahl zuführender Arteriolen (Hutchins, 1974, 1979; Henrich et al., 1978) in spontan hypertonen Ratten das Einzelgefäß stärker durchblutet werden als ein entsprechendes normotoner Kontrolltiere. Nach Henrich et al. (1977) ist die kapilläre Stromstärke um über 60 % in SHR im Vergleich zu normotonen Tieren erhöht. Aufgrund der geringer ausgeprägt-

ten "Rarefikation" von Arteriolen im Vergleich zu Kapillaren in SHR war unter experimentellen Ruhebedingungen eine Überperfusion von A3- und A4-Gefäßen von weniger als 60 % zu erwarten. Tatsächlich fand sich in den kleinen Arteriolen der SHR eine Mehrdurchblutung von über 100 % unter den gegebenen Bedingungen. Diese Mehrdurchblutung des Einzelgefäßes bei SHR setzt sich zusammen aus einer erhöhten Erythrozyten-Strömungsgeschwindigkeit (EStG) von 40 - 50 % und aus einem erweiterten Gefäßlumen von ca. 20 - 25 %. Diese Werte aus den vorliegenden Untersuchungen stimmen gut mit entsprechenden eines anderen Untersuchers überein (Hecke, 1979). Ein um 20 % erweitertes Lumen wirkt sich - durch die Berechnung der Stromstärke über das Quadrat des Radius - im Ergebnis mit einer 44 %igen Zunahme der Stromstärke aus. In der Mesenterialstrombahn finden sich zwischen den verschiedenen Altersgruppen der WKY und der SHR allerdings unter den gegebenen experimentellen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede in der Gefäßweite kleiner Arteriolen. So müssen die in den A3- und A4-Gefäßen des Gracilismuskels gefundenen Unterschiede auf die verschiedenen experimentellen Bedingungen, resp. die zu Versuchsbeginn durchgeführte Denervierung, zurückgeführt werden.

Die Durchtrennungsstelle des N. femoralis wurde weit proximal gelegt, um sicherzugehen, daß auch die vasoaktiven Nervenfasern des Gracilismuskels mit ausgeschaltet waren. Das resultierende Lumen unter Kontrollbedingungen war alsdann nur noch bestimmt vom basalen Tonus der Gefäßwandmuskulatur, die der dehnenden Wirkung des intravasalen Drucks entgegengerichtet ist; das bedeutet also einen rein myogenen Tonus. Da also die kleinen Arteriolen der SHR und WKY in innerviertem Zustand ein annähernd gleich weites Lumen aufweisen, sich nach der Denervation die kleinen Arteriolen der SHR aber durch ihr signifikant weiteres Lumen von denen der WKY unterscheiden, liegt der Schluß nahe, daß die kleinen Widerstandsgefäße der SHR unter einem erhöhten sympathisch-adrenergen, konstriktorischen Tonus stehen. Dabei sind die kleinen,

präkapillären A4-Gefäße überhaupt nur bei hypertonen Tieren innerviert (Henrich und Eder, 1979). Gero und Gerová (1978) fanden, daß nach Unterbrechung des Sympathikusstranges die Femoralisarterie von Hunden um 8 % dilatiert, und daß diese "stabilisierte Dilatation" den Verlust der Sympathikuskontrolle repräsentiert, eine Größenordnung, die eher niedriger liegt im Vergleich zu den vorliegenden Befunden.

Um wieviel die Arteriolenweite nach proximaler Durchtrennung des Femoralisnerven tatsächlich zunimmt, läßt sich aufgrund des derzeit vorhandenen Mangels an vergleichbaren Daten nicht genau bestimmen. Aus Zeitvolumen und Strömungsgeschwindigkeit läßt sich in etwa eine Dilatation der kleinen Arteriolen nach Durchtrennung des Nerven von 15 - 20 % bei WKY und von 35 - 45 % bei SHR approximativ ermitteln.

Die Untersuchungen über die postkonstriktorische Hyperämie sollten nicht nur deskriptiv, also phänomenologisch sein, sie sollten vielmehr die Interaktion von verschiedenen vaskulären Regulationsmechanismen berücksichtigen. Jede Vasokonstriktion hat Auswirkungen auf die Versorgung des perivaskulären Gewebes. Dieses selbst kontrolliert die Gefäßweite metabolisch, d.h. durch eine perivaskuläre Anreicherung vorwiegend saurer Stoffwechselprodukte. Im hypertonen Gefäßsystem müßte sich die vaskuläre Rarefikation mehr auf die metabolischen Regulationsmechanismen auswirken, während eine Vermehrung nicht-kontraktiler Wandbestandteile mehr die myogene Regulation tangieren müßte.

Noradrenalin-induzierte oder durch efferente Nervenstimulation ausgelöste Vasokonstriktionen sind bekanntlich gefolgt von einer postkonstriktorischen Dilatation oder Hyperämie (Folkow, 1956; Gero und Gerová, 1972; Henrich, 1973). Bis in die jüngste Zeit werden metabolische (Johnson und Henrich, 1975) oder myogene (Mohrman und Sparks, 1974) Mechanismen diskutiert (Henrich, 1973), obwohl auch hämodynamische Mechanismen wie beispielsweise Umverteilungsvorgänge (Dresel und Wallentin,

1966) oder spezifische Effekte der Transmitterfreisetzung oder des "Re-uptake" (Gerová und Gero, 1969; Gero und Gerová, 1978) erwogen werden.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde durch efferente Reizung des N. femoralis versucht, einen artifiziellen Gefäßtonus zu induzieren. Die Reizfrequenz von 64 Hz war unter dem Gesichtspunkt ausgewählt worden, eine maximale Konstriktion der zuführenden Arterien und Arteriolen zu erreichen (Peiper und Ohnhaus, 1965; Gero und Gerová, 1968; Henrich, 1973); diese maximale Konstriktion sollte sowohl bei kürzerer (45 ± 15 s) als auch bei längerer Reizdauer erreicht werden.

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, während der konstriktorischen Phase die Strömungsgeschwindigkeit und den Innendurchmesser fortlaufend exakt und synchron zu registrieren, da die Transparenz des Gewebes und sonstige optische Gegebenheiten während der Reizung für eine simultane Velocimetrie nicht geeignet waren.

Die Konstriktion der Arteriolen war immer gefolgt von einer postkonstriktorischen, reaktiven Gefäßweitstellung weit über die durch den basalen Gefäßmuskeltonus bestimmte Arteriolenweite hinaus. Die in den ersten 10 Sekunden nach Reizende gemessenen Werte von Strömungsgeschwindigkeit und Gefäßdurchmesser wurden gemittelt und die resultierende Zunahme der Stromstärke als Anfangsphase (Initial-) der postkonstriktorischen Hyperämie (PH) bezeichnet. Die Unterschiede zu den Kontrollwerten waren nur geringgradig, so daß folglich an dieser Steigerung des Zeitvolumens keine aktive, durch Skelettmuskelaktivierung bedingte Hyperämie beteiligt sein konnte; diese hätte sich nämlich in dieser Phase schon sehr deutlich darstellen müssen.

Die maximale, postkonstriktorische Hyperämie zeigte dagegen Steigerungsraten von ca. 43 % bei großen Arteriolen, bis zu ca. 145 % bei kleinen Arteriolen. Die Erweiterung des Lumens dauerte länger als 4 Minuten an; das Maximum

war nach durchschnittlich 70 - 100 Sekunden erreicht. Damit zeigen sich große Unterschiede im zeitlichen Verhalten der Arteriolen im Mesenterium (postokklusiv) und im Gracilismuskel (postkonstriktorisch). Durch Veränderung der Reizdauer von 30 s bis 240 s war die Hyperämiedauer etwas verlängert, aber die Spitzenzeit der Hyperämie nur wenig verändert worden. Die Zunahme der Stromstärke war hingegen signifikant vergrößert. Da sich die postokklusive Erweiterung des Durchmessers in der Mesenterialstrombahn als maximal erwies, kann man, trotz verschiedener Versuchsbedingungen und Gefäßgebiete, auf einen unterschiedlichen Reaktionsmechanismus nach Drosselung bzw. Unterbindung der Blutzufuhr schließen. Dem reaktiv dilatatorischen Verhalten der Arteriolen im Skelettmuskel dürfte demnach eine myogene, insbesondere aber eine mit zunehmender Reizdauer verstärkt wirksame metabolische Regulationskomponente zugrunde liegen.

Vergleicht man das postkonstriktorische Verhalten der Arteriolen von SHR und WKY, so zeigen sich zur Gefäßperipherie hin, insbesondere in den präkapillären Arteriolen, signifikante Unterschiede. So ist in den kleinen Arteriolen der SHR die Steigerungsrate für die Stromstärke in der Hyperämiephase stark eingeschränkt. Die Tatsache, daß in A4-Gefäßen von SHR die PH relativ und absolut stark vermindert ist, kann auf eine primäre, bereits vorher bestandene Weitstellung dieser Gefäße zurückgeführt werden, was auch Folge der Rarefikation (Hutchins et Darnell, 1974) oder eines eingeschränkten arteriolären Verzweigungsgrades im hypertonen Gefäßsystem sein könnte (Henrich und Heine, 1979). Außerdem dürfte eine eingeschränkte Dilatierbarkeit der kleinen Arteriolen hypertoner Ratten, wie schon zuvor beschrieben, hinzukommen. Diese funktionelle Einschränkung der Durchströmungskapazität zeigt sich auch daran, daß der maximale Reizerfolg resp. PH schon bei kurzer Reizdauer annähernd erreicht wird.

Bei den großen Arteriolen finden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen WKY und SHR im Kontroll- und

Hyperämieverhalten. Diese Gefäße sind bei hypertonen Tieren in ihrem Lumen leicht eingeengt. Nachdem die Kontrollwerte schon annähernd gleich bezüglich der Stromstärke waren, war auch kein Unterschied in der PH zu erwarten.

Der praktisch fehlende Unterschied in der Ruhedurchströmung großer Arteriolen und kleiner Arterien von spontan hypertonen Ratten ist natürlich auch als kompensatorische Weitstellung eines rarefizierten Widerstandsgefäßgebietes zu deuten. Für Flußumverteilungsvorgänge, wie sie für die Intestinalstrombahn als Ursache auch der postkonstriktorischen Hyperämie diskutiert werden (Folkow et al., 1964a,b; Dresel und Wallentin, 1966), gibt es für die Skelettmuskelstrombahn zumindest keine Hinweise.

Eine postkonstriktorisch, kurzfristig fortdauernd erhöhte Wiederaufnahme von Transmitter ("Reuptake") in die Vesikel (Gerová et Gero, 1969; Gero et Gerová, 1978) kann per se im hypertonen Gefäßsystem keine Bedeutung haben, da Schömig et al. (1978) keine Unterschiede zwischen SHR und WKY sowohl bezüglich des neuronalen als auch des extraneuronalen "Uptake" von Katecholaminen nachweisen konnten. Eine Nachuntersuchung der Versuche von Gero und Gerová (1978) durch Lutz und Mitarbeiter (nicht publizierte Ergebnisse) ergab nur nach extrem hohen Dosen von Desimipramin eine nennenswerte Reduzierung der postkonstriktorischen Hyperämie. Daraus kann geschlossen werden, daß auch bei normotonen Gefäßen der Transmitter-Reuptake keine nennenswerte Rolle beim Zustandekommen der postkonstriktorischen Hyperämie spielen dürfte.

Betrachtet man abschließend die postkonstriktorische Gefäßdilatation oder Hyperämie auch als Gradmesser für die lokalen Regulationsmechanismen der Gefäßweite während sympathischer Aktivierung, so kann aus den vorliegenden Untersuchungen geschlossen werden, daß nur die beiden Komponenten, die myogene und die metabolische, im hypertonen Gefäßsystem von Relevanz sind. In den kleinen, präkapillären Arteriolen wür-

de demnach die myogene Komponente überwiegen, obwohl diese Gefäße eine kompensatorische Mehrdurchströmung bereits unter Kontrollbedingungen aufweisen. Stromaufwärts würden die großen Arteriolen und kleinen Arterien dagegen stärker metabolisch reguliert, wobei deren Hyperämieverhalten durch eine tonusbedingte mäßige Lumeneinengung, aber auch durch eine Vermehrung der nicht-kontraktilen Wandbestandteile nicht unerheblich modifiziert wird.

Die Untersuchungen über die postokklusive und über die postkonstriktorische Hyperämie in unterschiedlichen Organkreisläufen zeigen übereinstimmend, daß die durch Hyperämie gekennzeichneten Durchströmungsreserven im hypertonen Gefäßsystem, insbesondere in den kleinen Widerstandsgefäßen, eingeschränkt sind.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Untersuchungen wurden an Arteriolen verschiedener Verzweigungsordnung des Mesenteriums und des Gracilismuskels von spontan hypertonen Ratten und von normotonen Tieren des Wistar-Kyoto-Stammes durchgeführt.

Die Versuchstiere waren in drei verschiedene Altersgruppen (9 ± 1, 16 ± 2, 24 ± 2 Wochen) - repräsentierend die labile bis etablierte Phase des Hochdrucks - eingeteilt.

Die vorliegenden Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Der Innendurchmesser der kleinen Arteriolen ist bei den SHR in der Tendenz größer als bei den normotonen Kontrolltieren; bei den großen Arteriolen und kleinen Arterien kehrt sich dies um.
   Die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit ist in sämtlichen Arteriolen der SHR gesteigert; die Durchblutung ist in den kleinen Arteriolen der SHR doppelt so hoch wie in den vergleichbaren Gefäßen von WKY.

2. Die maximale postokklusive Dilatierbarkeit der Arteriolen nimmt zur Peripherie hin (A1 bis A4) zu; die präkapillären Arteriolen sind bis zu 147 % dilatierbar.
   Mit dem Alter vermindert sich die maximale Dilatierbarkeit bei WKY und bei SHR - bei letzteren ist dies akzeleriert.

3. Durch pharmakologische Ausschaltung des neurogenen und des muskulären Tonus der Gefäßwand wird eine maximale Weitstellung erzielt (passives Gefäß). Es zeigt sich eine Tendenz zur strukturell bedingten Einengung des Lumens mit zunehmender Gefäßgröße.

4. Die kleinen Widerstandsgefäße der SHR stehen unter einem erhöhten sympathisch-adrenergen, konstriktorischen Tonus. Nach Durchtrennung des N. femoralis läßt sich eine Dilatation der kleinen Arteriolen von 15 - 20 % bei WKY und von 35 - 45 % bei SHR ermitteln.

5. Die reaktive Hyperämie bzw. die maximale postokklusive Dilatierbarkeit der Arteriolen wird in der Mesenterialstrombahn vorwiegend durch myogene, im Skelettmuskel durch metabolische Mechanismen bestimmt.

   Die maximale postokklusive Hyperämie ist in den kleinen Arteriolen von SHR signifikant eingeschränkt.

   Die durch die maximale Dilatierbarkeit gekennzeichneten Durchströmungsreserven sind im hypertonen Gefäßsystem signifikant vermindert. Auswirkungen auf die Funktion und Regulation der Mikrozirkulation werden diskutiert.

Herrn Professor Dr.med. H. Henrich danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und insbesondere für seine vielfältige Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für die mir am Physiologischen Institut gebotenen Arbeitsmöglichkeiten sowie für die Übernahme des Korreferates.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ASSMANN, R. and HENRICH, H.: A new video-angiometer device for on-line measurement of diameters in microvessels.
Bibl. anat. 16, 354-357 (1977)

COLEMAN, Th.G., GRANGER, H.J., GUYTON, A.C.: Whole-body circulatory autoregulation and hypertension.
Am. Heart Assoc. Hypertension XIX, II 76 - II 87 (1970)

DRESEL, P. and WALLENTIN, I.: Effects of sympathetic vasoconstrictor fibres, noradrenaline and vasopressin on the intestinal vascular resistance during constant blood flow or blood pressure.
Acta physiol. scand. 66, 427-436 (1966)

FISCHER, G.M.: Effects of spontaneous hypertension and age on arterial connective tissue in the rat.
Exp. Geront. 11, 209-215 (1976)

FOLKOW, B.: Structural, myogenic, humoral and nervous factors controlling peripheral resistance, in: Hypotensive Drugs.
Pergamon Press, London (1956)

FOLKOW, B., LEWIS, D.H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S., WALLENTIN, I.: The effect of graded vasoconstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels.
Acta physiol. scand. 61, 445-457 (1964a)

DIESELBEN: The effect of the sympathetic vasoconstrictor fibres on the distribution of capillary blood flow in the intestine.
Acta physiol. scand. 61, 458-466 (1964b)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 80, 93-106 (1970)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., SIVERTSSON, R., WEISS, L.: Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension: Studies in man and spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 32-33, Suppl. I, 2-13 (1973)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., JONES, J.V., SUTTER, M.: Dependence on external calcium for the noradrenaline contractility of the resistance vessels in spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls. Acta physiol. scand. 101, 84-97 (1977)

FURNESS, J.B. and MARSHALL, J.M.: Correlation of directly observed responses of mesenteric vessels of the rat to nerve stimulation and noradrenaline with the distribution of adrenergic nerves. J. Physiol. (Lond.) 239, 75-88 (1974)

FURUYAMA, M.: Histometrical investigation of arteries in reference to arterial hypertension. Tohôku J. Exp. Med. 76, 388-414 (1962)

GERO, J. and GEROVÁ, M.: The effect of prolonged sympathetic stimulation on conduit vessel diameter. Sep. Exper. 24, 1134 (1968)

GERO, J. and GEROVÁ, M.: Mechanism of poststimulatory dilation. Physiologia Bohemoslav 21, 399-406 (1972)

GERO, J. and GEROVÁ, M.: Mechanism underlying overshoot dilation after sympathetic denervation. Blood Vessels 15, 277-285 (1978)

GEROVÁ, M. and GERO, J.: Range of the sympathetic control of the dog femoral artery. Circ. Res. 24, 349-359 (1969)

GROBECKER, H.: Die Rolle peripherer und zentraler Katecholamin-haltiger Neurone bei der Entwicklung der tierexperimentellen Hypertonie: Extrapolation auf die essentielle Hypertonie. Ber. Physico-Medica (Würzburg) 85, 27-36 (1977)

GUYTON, A.C. and COLEMAN, T.G.: Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. Circ. Res. 24, Supp. I, 1-19 (1969)

GUYTON, A.C., COLEMAN, T.G., COWLEY, A.W., MANNING, R.D., NORMAN, A., FERGUSON, Jr., BERGUSON, J.D.: A system analysis approach to understanding longrange arterial blood pressure control and hypertension. Circ. Res. 35, 159-176 (1974)

HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: The distensibility of the resistance vessels in spontaneously hypertensive rats (SHR) as compared with normotensive control rats (NCR). Acta physiol. scand. 90, 57-68 (1974)

HECKE, A.: Der Fluß als geregelte Größe im "Druck-hypertonen" Gefäßsystem.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1979)

HEINE, H. und HENRICH, H.: Histochemische -, autoradiographische - und ultrastrukturelle Untersuchungen an Myozyten der Aorta spontan hypertoner Ratten.
Folia Angiologica 28, 22-27 (1980)

HENRICH, H.: Adjustment behavior of adrenergic-induced vasoconstrictions in the intestinal circulation of the cat.
Angiologica 10, 233-247 (1973)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R., HECKE, A.: Die Stromstärke als geregelte Größe bei der essentiellen Hypertonie - Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulation in SHR und NR.
In: Hoher Blutdruck, Hrsg.: Schaper, W. u. Wüsten, B., Steinkopff, Darmstadt, 200-201 (1977)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R.: Postocclusion distensibility of arterial microvessels of different size measured by a video-angiometer.
Bibl. anat. 15, 444-447 (1977)

HENRICH, H. and EDER, M.: Sympathetic-adrenergic regulation of the microvasculature in spontaneously hypertensive rats.
Bibl. anat. 18, 187-189 (1979)

HENRICH, H. and HECKE, A.: The gracilis muscle preparation for quantitative microcirculatory studies in the rat.
Microvasc. Res. 15, 349-356 (1978)

HENRICH, H., HECKE, A., HERTEL, R., ASSMANN, R.: Effect of hemorrhagic hypotension on blood perfusion and oxygen utilization in skeletal muscle of SHR.
In: Adaptability of vascular wall (1980, im Druck)

HENRICH, H. and HEINE, H.: Further evidence for capillary rarefication and reduced arteriolar ramification in spontaneously hypertensive rats (SHR).
Microvasc. Res. (1979, im Druck)

HENRICH, H. and HERTEL, R.: Hemodynamics and "rarification" of the microvasculature in spontaneously hypertensive rats.
Bibl. anat. 18, 184-186 (1979)

HENRICH, H., HERTEL, R., ASSMANN, R.: Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Pflügers Arch. 375, 153-159 (1978)

HENRICH, H. and JOHNSON, P.C.: Influence of arterial pressure on reactive hyperemia in skeletal muscle capillaries. Am. J. Physiol. 234, 352-360 (1978)

HUTCHINS, P.M. and DARNELL, A.E.: Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. Circ. Res. 34/35, Suppl. I, 161-165 (1974)

HUTCHINS, P.M.: Arteriolar rarefication in hypertension. Bibl. anat. 18, 166-168 (1979)

IWATSUKI, K., CARDINALE, G.J., SPECTOR, S., UDENFRIEND, S.: Hypertension: Increase of collagen biosynthesis in arteries but not in veins. Science 198, 403-404 (1977)

JOHNSON, P.C., BURTON, K.S., HENRICH, H., HENRICH, U.: Effect of occlusion duration on reactive hyperemia in sartorius muscle capillaries. Am. J. Physiol. 230, 715-719 (1976)

JOHNSON, P.C. and HENRICH, H.A.: Metabolic and myogenic factors in local regulation of the microcirculation. Fed. Proceedings 34, 2020-2024 (1975)

JONES, A.W.: Altered ion-transport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rat and the influence of calcium. Circ. Res. 34/35, Suppl. I, 117-122 (1974)

KONRADI, G.P. and LEVMOV, V.A.: The dependence of reactive hyperemia on the occlusion duration in skeletal muscle. Sechenov Physiol. J. of USSR LVI, 13-27 (1970)

LANG, J.: Mikroskopische Anatomie der Arterien. Angiologica 2, 225-284 (1965)

LIARD, J.-F.: Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. Experientia 33/3, 339-340 (1977)

LUNDGREN, Y.: Adaptive changes of cardiovascular design in spontaneous and renal hypertension. Acta physiol. scand., Suppl. 408, 1-62 (1974)

MOHRMAN, D.E. and SPARKS, H.V.: Myogenic hyperemia following brief tetanus of canine skeletal muscle. Am. J. Phyisol. 227, 531-535 (1974)

MULVANY, M.J. and HALPERN, W.: Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Circ. Res. 41, 19-26 (1977)

MULVANY, M.J., HANSEN, P.H. and AAIKJAER, C.: Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. Circ. Res. 43, 854-864 (1978)

OKAMOTO, K. and AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Circ. J. 27, 282-293 (1963)

OKAMOTO, K. and AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Circ. J. 12, 943-952 (1964)

OKAMOTO, K., YAMORI, Y., OOSHIMA, A., PARK, C., HAEBARA, H., MATSUMOTO, M., TANAHA, T., OKUDA, T., HAZAMA, F. and KYOGOKU, M.: Establishment of the inbred strain of the SHR and genetic factors involved in hypertension. In: Spontaneous Hypertension, Hrsg.: Okamoto, K., Igaku Shoin, Tokio (1972) S. 1-8

PEIPER, U. und OHNHAUS, E.E.: Das Mechanogramm der Gefäßmuskulatur in situ bei indirekter elektrischer Reizung. Zschr. f. Kreisl.-Forsch. 54, 760-770 (1965)

PEIPER, U. und OHNHAUS, E.E.: Der Einfluß zeitlicher und räumlicher Summation auf den Kontraktionsablauf der Gefäßmuskulatur in situ. Pflügers Arch. 286, 285-296 (1965)

PREWITT, R.L. and DOWELL, R.F.: Structural vascular adaptations during the developmental stages of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. Bibl. anat. 18, 169-173 (1979)

SAAVEDRA, J.M., GROBECKER, H., AXELROD, J.: Changes in central catecholinergic neurons in the spontaneously (genetic) hypertensive rat. Circ. Res. 42, 529-534 (1978)

SAMAR, R.E. and COLEMAN, T.G.: Mean circulatory pressure and vascular compliances in the spontaneously hypertensive rat. Am. J. Physiol. 237, H 584 - H 589 (1979)

SCHÖMIG, A., DIETZ, R., RASCHER, W., LÜTH, J.B., MANN, J.F.E., SCHMIDT, M., WEBER, J.: Sympathetic vascular tone in spontaneous hypertension of rats. Klin. Wschr. 56, Suppl. I, 131-138 (1978)

SCHÖMIG, A., DIETZ, R., RASCHER, W.: Regulation of the intravascular volume and of the total peripheral resistance in spontaneous hypertensive rats. Bibl. anat. 18, 177-179 (1979)

SIMON, G.: Altered venous function in hypertensive rats.
Circ. Res. 38, 412-418 (1976)

SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension.
Acta physiol. scand. 343, 1-56 (1970)

WARSHAW, D.M., MULVANY, M.J., HALPERN, W.: Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 45, 250-259 (1979)

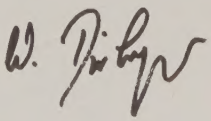
WAYLAND, H. and JOHNSON, P.C.: Erythrocyte velocity measurement in microvessels by a two-slit photometric method.
J. Appl. Physiol. 22, 333-337 (1967)

WEI, J.W., JANIS, R.A., DANIEL, E.E.: Calcium accumulation and enzymatic activities of subcellular fractions from aortas and ventricles of genetically hypertensive rats.
Circ. Res. 39, 133-140 (1976)

WEI, J.W., JANIS, R.A., DANIEL, E.E.: Alterations in calcium transport and binding by the plasma membrane of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats.
Blood Vessels 14, 55-64 (1977)

L e b e n s l a u f

8.6.1953	geboren in Tettnang, Bodenseekreis
1959 - 1963	Besuch der Eugen-Bolz-Grundschule in Meckenbeuren
1963 - 1964	Besuch des altsprachlichen Spohn-Gymnasiums in Ravensburg, Oberschwaben
1964 - 1969	Erziehung im Bischöflichen Studienheim "Regina Pacis" in Leutkirch, Allgäu
1969 - 1973	Besuch des Spohn-Gymnasiums in Ravensburg mit Abitur
1974	Beginn des Zahnmedizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1975	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1976	Zahnärztliche Vorprüfung
1977	Beginn der experimentellen Arbeit
1979	Zahnärztliche Prüfung in Würzburg
seit 1979	zahnärztliche Tätigkeit als Assistent in Nagold im Schwarzwald



Andreas Staudenraus Druckerei GmbH · Münzstraße 4 · 8700 Würzburg